

Фармакотерапия в постинсультной реабилитации

© Р.Х. ЛЮКМАНОВ, А.А. РИМКЕВИЧУС, Е.В. ГНЕДОВСКАЯ, Н.А. СУПОНЕВА

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Резюме

Проведен обзор существующих методов фармакотерапии в восстановительном периоде перенесенного инсульта, применяемых для коррекции двигательных, аффективных и когнитивных нарушений. Приведены данные об условиях использования и эффективности препаратов ботулинического токсина, пероральных миорелаксантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, ингибиторов ацетилхолинэстеразы и модулятора глутаматергической трансмиссии в постинсультной нейрореабилитации, предложены рекомендации по рациональному и безопасному их применению. Обсуждена клиническая эффективность Мексидола, обладающего мультимодальным действием на широкий спектр постинсультных нарушений, особенно при длительной последовательной терапии. Рекомендовано комплексное использование средств постинсультной реабилитации с определением индивидуальной тактики на основании клинической картины пациента и установленных целей реабилитации. Для решения задач, связанных с улучшением двигательных, когнитивных и аффективных функций, а также самообслуживания и качества жизни, перспективным выглядит включение Мексидола в комплексную терапию пациентов с последствиями инсульта. Требуется продолжение клинических исследований высокого качества для оценки эффективности фармакологических средств в отношении постинсультных нарушений.

Ключевые слова: инсульт, гемипарез, спастичность, депрессия, деменция, нейрореабилитация, фармакотерапия.

Информация об авторах:

Люкманов Р.Х. — <https://orcid.org/0000-0002-8671-5861>

Римкевичус А.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6967-2022>

Гнедовская Е.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6026-3388>

Супонева Н.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Автор, ответственный за переписку: Люкманов Р.Х. — e-mail: nxarisovich@gmail.com

Как цитировать:

Люкманов Р.Х., Римкевичус А.А., Гнедовская Е.В., Супонева Н.А. Фармакотерапия в постинсультной реабилитации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(6):40–47. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206140>

Pharmacotherapy in post-stroke rehabilitation

© R.KH. LYUKMANOV, A.A. RIMKEVICHUS, E.V. GNEDOVSKAYA, N.A. SUPONEVA

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

The article presents data on the conditions of use and efficacy of botulinum toxin preparations, oral muscle relaxants, selective serotonin reuptake inhibitors, acetylcholinesterase inhibitors and a glutamatergic transmission modulator in post-stroke neurorehabilitation, and provides recommendations for their rational and safe use. The clinical efficacy of Mexidol, which has a polymodal effect on a wide range of post-stroke disorders, especially in long-term sequential therapy, is discussed. A complex use of post-stroke rehabilitation methods with the determination of individual tactics based on the clinical picture of the patient and the defined rehabilitation goals is recommended. The inclusion of Mexidol in the complex therapy of patients with stroke consequences for tasks related to improving motor, affective and cognitive functions and self-care and quality of life looks promising. It is necessary to continue high-quality clinical studies to assess the pharmaceuticals efficacy in relation to post-stroke disorders.

Keywords: stroke, hemiparesis, spasticity, depression, dementia, neurorehabilitation, pharmacotherapy.

Information about the authors:

Lyukmanov R.Kh. — <https://orcid.org/0000-0002-8671-5861>

Rimkevichus A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6967-2022>

Gnedovskaya E.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6026-3388>

Suponeva N.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Corresponding author: Lyukmanov R.Kh. — e-mail: nxarisovich@gmail.com

To cite this article:

Lyukmanov RKh, Rimkevichus AA, Gnedovskaya EV, Suponeva NA. Pharmacotherapy in post-stroke rehabilitation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(6):40–47. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206140>

Последствия инсульта являются важной медико-социальной проблемой, так как в значительной степени и на длительный срок снижают качество жизни пациента и его семьи, составляют значимую долю в структуре причин инвалидности и трудовых потерь во всем мире [1, 2]. С развитием теории нейропластичности создано много подходов для нейрореабилитации, обладающих разной степенью эффективности и уровнем рекомендации в отношении коррекции постинсультных нарушений [3–6]. В многочисленных исследованиях приведены убедительные данные о том, что использование биопсихосоциальной модели в работе междисциплинарной команды специалистов, включающей физиотерапевта, эрготерапевта, нейропсихолога, логопеда-афазиолога и др., позволяет добиться максимального эффекта от комплексных реабилитационных мероприятий. Особое место в постинсультной реабилитации занимает лекарственная терапия, не связанная с вторичной профилактикой нарушения мозгового кровообращения и направленная на преодоление последствий инсульта.

Коррекция двигательных нарушений

Основной мишенью для фармакотерапевтического вмешательства при двигательных нарушениях является синдром спастичности — скорость-зависимое повышение мышечного тонуса в паретичных конечностях, значимо ограничивающее реализацию произвольного движения, провоцирующее развитие болевого синдрома и вторичных нарушений в мягких тканях, суживающее спектр применяемых реабилитационных подходов. Для уменьшения спастичности в настоящее время используют две группы препаратов: пероральные миорелаксанты и ботулинический токсин типа А (БТА) [7]. Пероральные миорелаксанты обладают способностью недифференцированного снижения мышечного тонуса во всех мышечных группах, что обуславливает их выбор в случае генерализованной спастичности. При синдроме верхнего мотонейрона наиболее часто используют препараты центрального действия: баклофен (агонист ГАМК_B-рецепторов) и тизанидин (агонист альфа₂-адренергических рецепторов), однако их применение на фоне мультифокальной и фокальной спастичности ограничено дозозависимыми нежелательными явлениями: седацией, головокружением, снижением артериального давления. Кроме того, использование пероральных миорелаксантов снижает эффект активных реабилитационных мероприятий за счет усугубления повышенной утомляемости и развития мышечной слабости в интактных мышечных группах [7–11]. Более предпочтительным является использование препаратов БТА, механизм действия которых заключается в локальном блокировании холинергической передачи при введении в мышцы, участвующие в формировании патологического спастического паттерна [12]. Локальное снижение мышечного тонуса в течение нескольких месяцев после инъекции позволяет применять высокоинтенсивные методики физической реабилитации и добиваться целей лечения, связанных с восстановлением активной функции верхней и нижней конечностей [13, 14]. Кроме того, при комплексном подходе с применением специальных методик двигательной реабилитации на фоне введения препаратов БТА возможна коррекция постинсультной асимметрии лица [15]. При проведении ботулинотерапии рекомендуется использовать электромиографическую и/или ультразвуковую навигацию: это позволит вводить препарат точно в целевые мышцы, в отличие от инъекций по анатомическим ориентирам. Нави-

гационный контроль снижает риск повреждения сосудистых, невралгических и других структур, оптимизирует расход дорогостоящего препарата и повышает эффективность противоспастической терапии. Профиль безопасности препаратов БТА хорошо изучен, и при соблюдении инструкций по применению риск развития нежелательных явлений минимален. Следует отметить, что, помимо целенаправленной терапии спастичности, у пациента с последствиями инсульта необходимо учитывать другие факторы, влияющие на мышечный тонус. К ним относят боль любой этиологии и локализации, пролежни, обстипацию и задержки мочеиспускания, неправильно используемые ортезы, стоподержатель, сплинты, наличие мочевого катетера, неудобную одежду и др. [13]. В ряде случаев одно лишь устранение или коррекция данных факторов приводит к значительному снижению мышечного тонуса.

В течение последних лет обсуждается эффективность использования селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) с целью улучшения двигательных функций после инсульта. Теоретическими предпосылками послужили данные доклинических исследований, согласно которым на фоне применения СИОЗС происходило усиление экспрессии нейротрофинов в гиппокампе со стимуляцией нейрогенеза, обеспечение нейропротекции за счет ингибирования микроглии и уменьшения нейровоспаления, а также образование новых сенсомоторных синапсов и поддержание их функционирования [16–18]. Кроме того, наблюдались признаки модуляции возбудимости кортикальных и спинальных мотонейронов [19, 20]. В ряде клинических исследований разного качества были получены обнадеживающие данные относительно положительного влияния СИОЗС на функциональные исходы реабилитации. Так, использование флуоксетина приводило к уменьшению выраженности пареза с сопутствующим увеличением общей мобильности и показателей шкалы оценки повседневной независимости пациентов в раннем реабилитационном периоде ОНМК [21, 22]. Кроме того, было отмечено более выраженное улучшение двигательных функций при комбинированном использовании флуоксетина и ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в сравнении с монотерапией флуоксетина и применением плацебо [19]. Другими препаратами, показавшими собственную клиническую эффективность в отношении улучшения двигательных функций и повседневной активности у пациентов, были пароксетин, циталопрам, сертралин. В группе пациентов, получавших циталопрам, было показано более выраженное улучшение неврологического статуса по данным шкалы NIHSS при сравнении с группой, получавшей плацебо [19, 23–25]. В сравнительном исследовании не было выявлено значимой разницы между влиянием СИОЗС на объем двигательного восстановления у пациентов с ишемическим инсультом, причем по сравнению с плацебо изучавшиеся препараты значимо улучшали двигательные функции [26]. На основании результатов систематического анализа имевшихся данных в 2016 г. препараты из группы СИОЗС были рекомендованы для назначения пациентам с постинсультным парезом руки в качестве дополнительной (адьювантной) терапии на фоне основного реабилитационного лечения при давности инсульта менее 6 мес независимо от степени пареза и наличия у пациентов депрессии [27]. Однако в двух проведенных метаанализах 2020 и 2021 гг. были показаны отсутствие значимого влияния СИОЗС на параметры инвалидности и независимость в са-

мообслуживании пациентов после инсульта по сравнению с плацебо и рутинными реабилитационными методами при очевидно благоприятном эффекте, выражавшемся в снижении риска развития депрессии. Кроме того, были описаны повышение риска переломов и вероятное влияние приема СИОЗС на развитие судорожных приступов [28, 29]. Таким образом, назначение препаратов СИОЗС с целью коррекции двигательных нарушений у пациентов с последствиями инсульта должно проводиться в каждом случае индивидуально и с осторожностью, с учетом соотношения потенциального риска и вероятной пользы.

Коррекция аффективных нарушений

В спектре постинсультных аффективных нарушений наиболее значимую долю занимает депрессия, являясь при этом самостоятельным фактором, снижающим динамику реабилитации даже в условиях проведения активных восстановительных мероприятий [30–32]. Согласно данным многих исследований, использование антидепрессантов при постинсультной депрессии может приводить к облегчению ее симптомов и способствовать ремиссии, а также уменьшать проявления насильственного смеха и плача, эмоциональной лабильности [33]. Доступных публикаций, посвященных сравнительной оценке эффективности разных антидепрессантов при постинсультной депрессии, очень мало. В единственном метаанализе были представлены результаты сравнительной оценки 51 рандомизированного клинического исследования 9 препаратов: эсциталопрама, венлафаксина, амитриптилина, сертралина, дулоксетина, циталопрама, пароксетина, миртазапина и докsepина [34]. Эффективность препаратов оценивали на основании шкалы депрессии Гамильтона через 2, 4 и 8 нед от начала терапии и сопоставляли с результатами лечения в группе контроля (плацебо). Было показано, что через 8 нед терапии результаты оценки по шкале Гамильтона были значительно лучше в основных группах при сравнении с плацебо на фоне использования любого из 9 препаратов. Через 2 нед применение эсциталопрама, миртазапина, сертралина, циталопрама, венлафаксина и пароксетина было ассоциировано с более выраженным снижением общего балла по шкале депрессии Гамильтона по сравнению с плацебо. После 4 нед терапии циталопрам показал более выраженный эффект по сравнению с плацебо и 8 другими препаратами. По окончании 8 нед миртазапин был связан с самой высокой частотой ответа, за ним следовали венлафаксин и эсциталопрам соответственно. При этом в целом наилучший результат был показан для эсциталопрама, наихудший — для докsepина и амитриптилина [34]. В других работах, посвященных оценке терапии постинсультной депрессии, авторы указывают на низкое качество проанализированных исследований, подчеркивают отсутствие убедительных и полных данных об эффективности различных антидепрессантов, оптимальных параметрах их дозирования и продолжительности лечения [33, 35, 36].

Очевидно, что в клинической практике выбор конкретного препарата должен быть аргументирован с учетом тяжести проявлений депрессии, риска развития нежелательных явлений и специфических эффектов: например, седативных или, напротив, возбуждающих, а также противоболевых. Другой причиной для решения вопроса о применении антидепрессантов при инсульте является эпилепсия — ряд препаратов обладает эпилептогенной активностью [37]. По заключению авторов большинства обзоров, обоснованным является использование интегра-

тивных стратегий ведения пациентов с инсультом в аспекте профилактики и терапии депрессии. Такой подход должен предусматривать сочетание персонализированных немедикаментозных (образовательная, психологическая, физическая и социальная поддержка) и медикаментозных вмешательств [29, 38–40].

Коррекция когнитивных нарушений

Структура когнитивных нарушений вследствие инсульта является гетерогенной, а синдромы часто взаимообусловлены в отсутствие четких границ между ними, однако у постинсультных пациентов принято выделять нарушения параметров внимания, речи, памяти, функций программирования и контроля, зрительно-пространственных аспектов деятельности и др. [41]. Доля пациентов с когнитивными нарушениями после инсульта достигает 83%, что представляет значимую проблему в отношении как связанных с когнитивным дефицитом ограничений повседневной активности, так и успешности реабилитационных мероприятий в целом [42–43]. Основным эффективным вмешательством, позволяющим улучшить когнитивные функции или адаптировать пациента (в отсутствие перспектив восстановления), является сопровождение нейропсихолога и логопеда-афазиолога: регулярные целенаправленные тренировки могут повысить повседневную активность [3, 41, 44–45]. В качестве методов фармакотерапии когнитивных нарушений после инсульта в исследованиях рассматривают использование ингибиторов ацетилхолинэстеразы (галантамин, донепезил, ривастигмин) и модулятора глутаматергической нейротрансмиссии — мемантина [46–48]. Показано, что донепезил и мемантин могут улучшить прогноз в отношении постинсультной афазии: статистически значимый эффект в улучшении называния, повторения и экспрессивной речи наблюдался при использовании обоих препаратов, а улучшение слухоречевого восприятия — на фоне терапии донепезилом [49]. В плацебо-контролируемом исследовании с участием 50 пациентов изучали эффективность ривастигмина: после 24 нед терапии не было отмечено разницы в улучшении когнитивных функций между группами [50]. Метаанализ исследований с использованием ингибиторов ацетилхолинэстеразы выявил некоторые статистические доказательства того, что донепезил и галантамин могут улучшать когнитивные функции, однако авторы работы пришли к выводу об отсутствии клинически значимого эффекта [51]. На данный момент сохраняется потребность в продолжении исследования роли фармакологических средств в отношении улучшения когнитивных функций и влияния на деменцию после инсульта, а также в проведении клинических исследований с плацебо-контролируемым мультицентровым дизайном [41].

Мультимодальная коррекция постинсультных нарушений

В течение многих лет обсуждается вопрос целесообразности и эффективности применения нейрометаболических, вазоактивных и антиоксидантных препаратов с целью стимуляции процессов восстановления нарушенных вследствие инсульта функций. Однако большинство имеющихся на сегодняшний день лекарственных средств с заявленной нейропротективной и нейрометаболической активностью не имеет доказательств положительного влияния на реабилитационный прогноз пациентов. Очевидно, что основными свойствами, предпочтительными для препарата, применяемого в рамках нейрореабилитационной терапии, являются благоприятное влияние на процессы нейропластичности

и энергетический метаболизм клеток, повышение устойчивости организма к стрессу, значительным физическим и умственным нагрузкам в процессе постинсультной реабилитации. Среди препаратов, широко используемых в нашей стране в комплексной терапии острых нарушений мозгового кровообращения, можно выделить этилметилгидроксипиридина сукцинат, цитиколин, холина альфосцерат. Ввиду широкого спектра фармакологических и клинических эффектов, заявленных производителем, а также наличия доказательной базы, оригинальный отечественный препарат Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) привлекает особое внимание клиницистов.

Согласно инструкции по медицинскому применению, Мексидол оказывает антигипоксантное, антиоксидантное, мембранопротекторное, ноотропное, противосудорожное, анксиолитическое, гиполипидемическое действие, повышает устойчивость организма к стрессу, улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Было показано, что Мексидол способен модулировать активность мембраносвязанных ферментов (кальций-независимой фосфодиэстеразы, циклических нуклеотидов, аденилатциклазы, альдоредуктазы и ацетилхолинэстеразы), а также ионных каналов и рецепторных комплексов мембран (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), усиливая их способность к связыванию с лигандами и стимулируя процессы синаптической передачи [52, 53]. Согласно результатам исследования, проведенного с применением метода постгеномной фармакологии — хемореактомного моделирования, основными мишенями фармакологического действия Мексидола являются ацетилхолиновые и ГАМК-А рецепторы, за счет чего, по мнению авторов, реализуются нейропротективные и нейротрофические свойства препарата [54]. Интересно, что, по данным исследования, молекула Мексидола в большей степени являлась агонистом ацетилхолиновых рецепторов, чем молекула сравнения холина альфосцерат.

Установлено, что снижение метаболизма в зоне ишемического повреждения головного мозга, а также подавление активности естественных антиоксидантных механизмов присутствуют не только в остром, но и в восстановительном периодах ишемического инсульта, замедляя процессы нейропластичности [55]. Показана способность Мексидола (благодаря этилметилгидроксипиридину) подавлять развитие глутамат-индуцируемой эксайтотоксичности, ингибировать перекисное окисление липидов клеточных мембран, связывать свободные радикалы кислорода, повышать активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, Se-зависимой глутатионпероксидазы, каталазы), а также экспрессию в условиях ишемии транскрипционного фактора Nrf2, отвечающего за устойчивость клеток к окислительному стрессу [52, 56—61]. Перечисленные свойства являются основой антиоксидантного действия Мексидола, имеющего существенное значение в раннем и отдаленном прогнозах восстановления после инсульта.

Не вызывает сомнения, что на всех этапах постинсультной реабилитации чрезвычайно важным является поддержание на должном уровне метаболических потребностей как головного мозга, так и мышечной ткани. Показано, что Мексидол повышает содержание аденозинтрифосфата (АТФ), а также уменьшает его потери в ишемизированном мозге и миокарде [52, 56]. Внутривенное введение Мекси-

дола в дозе 500 мг/сут в течение 14 дней в остром периоде ишемического инсульта статистически значимо снижало уровни лактата и инозитола в зоне ишемического повреждения мозга за счет усиления компенсаторной активности аэробного гликолиза и благоприятно влияло на динамику восстановления пациентов [62].

Сукцинат, содержащийся в Мексидоле, является одним из метаболитов цикла трикарбоновых кислот — ключевой основы дыхания и энергетического метаболизма клеток. Считается, что антигипоксантные свойства Мексидола обусловлены именно окислением сукцината в дыхательной цепи митохондрий, способствующим активации энергосинтезирующих функций митохондрий и улучшению энергетического обмена в клетке [58, 62—64]. В экспериментальных исследованиях курсовое введение Мексидола приводило к дозозависимой индукции сукцинатного рецептора SUCNR1 и белков-маркеров биогенеза митохондрий: транскрипционного коактиватора PGC-1 α , транскрипционных факторов NRF1 и TFAM, каталитических субъединиц дыхательных ферментов и АТФ-синтазы в коре головного мозга как молодых, так и стареющих крыс [65]. Представленные данные позволили авторам сделать вывод о способности Мексидола индуцировать церебральный митохондриогенез и устранять митохондриальную дисфункцию. При этом важно отметить результаты исследования Н.М. Жулева и соавт. [64], согласно которым терапия Мексидолом оказывала благоприятное влияние на двигательные функции у пациентов с миопатиями, что свидетельствует об аналогичном влиянии Мексидола на миоциты.

Наличие доказательств нейрометаболического, антиоксидантного и антигипоксантного эффектов позволило исследователям обсуждать целесообразность применения препарата Мексидол у пациентов, перенесших инсульт, с целью повышения эффективности нейрореабилитационной терапии. В ряде работ было показано, что включение Мексидола в комплекс нейрореабилитационного лечения оказывает благоприятное влияние на восстановление нарушенных вследствие инсульта двигательных, чувствительных, когнитивных и других неврологических функций, психоэмоциональный статус и социально-бытовую адаптацию пациентов [65—78]. Так, в исследовании В.В. Ковальчука и А.А. Скоромца [66] добавление Мексидола к базисной и специфической терапии ишемического инсульта в течение 1-го (по 400 мг в/в капельно в течение 15 дней), 6-го и 12-го (по 200 мг в/в капельно в течение 15 дней) месяцев достоверно улучшало результаты реабилитационного лечения, способствуя увеличению степени восстановления неврологических функций и повышению уровня бытовой адаптации пациентов. В группе пациентов, которым назначался Мексидол, достаточное или полное восстановление нарушенных функций достигалось в 60% случаев против 23,6% в группе сравнения ($p < 0,0001$). Соответственно в группе пациентов, получавших терапию Мексидолом, достаточной или полной степени бытовой адаптации достигали 65,5%, тогда как в группе сравнения — 33,2% ($p < 0,0001$) [66]. В 2020 г. В.В. Ковальчук и соавт. представили результаты проспективного сравнительного открытого исследования с участием 750 пациентов, перенесших ишемический инсульт, которым в дополнение к стандартной терапии назначался Мексидол в течение 1-го (по 500 мг в/в капельно в течение 10 дней), 6-го и 12-го (по 250 мг в/в капельно в течение 10 дней) месяцев после инсульта [68]. Согласно полученным данным, достаточная и полная степень восстановления нарушенных

неврологических функций наблюдалась у 62,9% пациентов основной группы и у 34,4% — группы контроля ($p < 0,001$); достаточная и полная степень бытовой адаптации — у 60,0 и 37,6% соответственно ($p < 0,001$). Было показано статистически значимое положительное влияние терапии Мексидолом на качество жизни и достижение пациентами независимости в быту, а именно при посещении туалета и ванной ($p < 0,05$), умывании ($p < 0,001$), одевании ($p < 0,0001$), приеме и приготовлении пищи ($p < 0,01$). Также в работе была отдельно проанализирована группа пациентов с синдромами игнорирования и «отталкивания», которые значительно затрудняют процесс реабилитации. Препарат назначали дважды — на 3-м (по 500 мг в/в капельно в течение 15 дней) и 4-м (по 200 мг в/в капельно в течение 10 дней) месяцах после инсульта. Мексидол способствовал статистически значимому устранению синдромов игнорирования (до 29,5% в основной группе и 59,1% в группе сравнения, $p < 0,001$) и «отталкивания» (до 22,9 и 41,0% соответственно, $p < 0,05$). В работе также было продемонстрировано, что терапия Мексидолом может оказывать влияние на выраженность постинсультных депрессивных расстройств. В группе, получавшей Мексидол, симптомы депрессии отсутствовали у 75,8% пациентов против 51,8% в группе сравнения ($p < 0,01$). Тяжелая депрессия диагностировалась у 9,3% больных при терапии Мексидолом и у 24,6% — в группе сравнения ($p < 0,01$). Таким образом, Мексидол статистически значимо улучшал как физические, так и психоэмоциональные характеристики качества жизни больных. На основании полученных результатов авторами был сделан вывод о целесообразности применения Мексидола на всех этапах восстановительного лечения пациентов, перенесших инсульт. По данным С.М. Кузнецовой и соавт. [70], назначение Мексидола пациентам пожилого возраста, перенесшим ишемический инсульт в каротидной системе, также способствовало коррекции симптомов депрессии и расширению объема социально-бытовой активности, оцениваемой по индексу Бартел.

В экспериментальных исследованиях было показано, что Мексидол обладает выраженным анксиолитическим эффектом, который не сопровождается седативным и миорелаксирующим действием и не подавляет функции памяти, при этом курсовое применение Мексидола способствовало улучшению процессов обучения и памяти, а также двигательных навыков и координации движений у пожилых крыс с моторным дефицитом [52, 73]. Согласно результатам открытого сравнительного исследования эффективности Мексидола у перенесших ишемический инсульт пациентов с умеренными когнитивными нарушениями, препарат способен препятствовать их прогрессированию и улучшать когнитивные функции больных, что является чрезвычайно важным в процессе реабилитации и прогнозе восстановления [72].

Особого внимания заслуживают опубликованные в 2017 г. результаты исследования ЭПИКА — мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности Мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полшарного ишемического инсульта [74]. Больные основной группы получали Мексидол в течение 10 дней в дозе 500 мг/сут в/в капельно с последующим переходом на таблетированную форму препарата в дозе 125 мг 3 раза в сутки в течение 8 нед; пациенты группы сравнения получали плацебо по аналогичной схеме.

Оценка эффективности и безопасности терапии проводилась на 11-й день от начала терапии (2-й визит), в день окончания госпитализации (3-й визит), на 36—42-й (4-й визит) и 67—71-й (5-й визит) дни лечения.

При анализе динамики показателей по модифицированной шкале Рэнкина на момент окончания терапии относительно исходного уровня между группами были выявлены статистически значимые различия: $2,3 \pm 0,7$ балла в основной группе против $2,0 \pm 0,8$ балла в группе сравнения ($p = 0,023$). Функциональной независимости с восстановлением, соответствующим 0—2 баллам по модифицированной шкале Рэнкина, достигли 96,7% пациентов, получающих Мексидол, и 84,1% — в группе плацебо ($p = 0,039$). Кроме того, терапия Мексидолом благоприятно влияла на качество жизни пациентов (достоверные различия между группами по опроснику EQ-5D регистрировались на 2-м и 5-м визитах), а в подгруппе больных сахарным диабетом способствовала более быстрой коррекции депрессивных расстройств. При оценке по когнитивно-аффективной субшкале опросника Бека статистически значимая разница между подгруппами пациентов с сахарным диабетом, получавших и не получавших Мексидол, регистрировалась уже на 2-м визите и сохранялась на 4-м и 5-м визитах. Важно отметить, что при анализе показателей субшкалы сферы здоровья «передвижение» опросника EQ-5D выявлялись статистически значимые различия между общей группой пациентов, получающих Мексидол, и контрольной группой на 2-м ($p = 0,011$) и 5-м ($p = 0,022$) визитах. Достоверных различий частоты нежелательных явлений у пациентов обеих групп выявлено не было, что позволило авторам сделать вывод о сопоставимом профиле безопасности длительной последовательной терапии Мексидолом по сравнению с плацебо в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта в каротидной системе [74].

Следует отметить, что результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования МЕМО (Мексидол — хроническая ишемия Мозга), в которое были включены пациенты с хроническими нарушениями мозгового кровообращения в возрасте от 40 до 90 лет, также свидетельствуют о клинической эффективности длительной последовательной терапии и сопоставимом с плацебо профиле безопасности Мексидола, применяемого в дозе 500 мг/сут в/в в течение 14 дней с переходом на таблетированный прием Мексидола ФОРТЕ в дозе 250 мг 3 раза в сутки в течение последующих 60 дней [75]. Такая схема применения Мексидола приводила к достоверному улучшению когнитивных функций, снижению выраженности астении и уровня тревоги, нормализации вегетативных функций, способствовала достоверному улучшению качества жизни пациентов с хронической ишемией мозга [75].

В 2020 г. были опубликованы результаты субанализа исследования ЭПИКА, в рамках которого все пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от возраста [76]. Особый интерес представляют результаты, полученные в группе больных старческого возраста, которые, как известно, имеют меньший реабилитационный потенциал и менее благоприятный прогноз восстановления после инсульта. Так, результаты тестирования по опроснику качества жизни EQ-5D в подгруппе пациентов 76—90 лет показали, что только в группе лиц, получающих Мексидол, наблюдались статистически значимая разница между значениями на визитах 1 и 5 ($p < 0,001$) и статистически зна-

чимое увеличение доли пациентов с отсутствием проблем с передвижением на 5-м визите, по сравнению с исходными показателями, при анализе шкалы сферы здоровья «передвижение» ($p=0,011$). Кроме того, в подгруппе пациентов старческого возраста только в группе Мексидола наблюдалась статистически значимое увеличение доли пациентов с отсутствием проблем с самообслуживанием на момент окончания терапии ($p=0,006$).

С учетом накопленной доказательной базы, в результате вышеперечисленных исследований стало возможным включение этилметилгидроксипиридина сукцината в клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых» с указанием самого высокого уровня убедительности рекомендаций среди нейропротекторов — А [77].

Таким образом, в настоящее время фармакотерапия занимает свое место в комплексе постинсультных реабилитационных мероприятий, выполняя определенные задачи: снижение мышечного тонуса, обезболивание, коррекцию когнитивных и психоэмоциональных расстройств. Хорошие результаты были продемонстрированы в серии клинических исследований, в том числе с плацебо-контролируемым дизайном, показавших позитивное влияние длительной последовательной терапии препаратом Мексидол на ряд аспектов, связанных с улучшением двигательных, когнитивных и аффективных функций, а также самообслуживания и качества жизни в целом.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol*. 2018;38(2):208-211. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1649503>
- Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танашян М.М. *Инсульт: современные технологии диагностики и лечения*. Руководство для врачей 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2018.
- Piradov MA, Maksimova MYu, Tanashian MM. *Insul't: sovremennyye tehnologii diagnostiki i lecheniya*. Rukovodstvo dlya vrachej. M.: MEDpressinform; 2018. (In Russ.).
- Correction to: Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(2):e78. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000120>
- Chervyakov AV, Poydasheva AG, Lyukmanov RH, et al. Effects of Navigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation After Stroke. *J Clin Neurophysiol*. 2018;35(2):166-172. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000456>
- Chernikova LA, Suponeva NA, Klochkov AS, et al. Robotic and Mechanotherapeutic Technology to Restore the Functions of the Upper Limbs: Prospects for Development (Review). *Sovremennyye Tehnologii v Medicine*. 2016;8(4):222-230. <https://doi.org/10.17691/stm2016.8.4.27>
- Союз Реабилитологов России. Диагностика и лечение синдрома спастичности у взрослых пациентов с очаговыми поражениями центральной нервной системы и их последствиями в рамках оказания стационарной и амбулаторно-поликлинической медицинской помощи, 2016: Москва. Soyuz Reabilitologov Rossii, Diagnostika i lechenie sindroma spastichnosti u vzroslyh' h pacientov s ochagovy' mi porazheniyami central' noj nervnoj sistemy' i ih posledstviyami v ramkah okazaniya stacionarnoj i ambulatorno-poliklinicheskoy medicinskoj pomoshhi, 2016: Moskva. (In Russ.).
- Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016;86(19):1818-1826.
- Hulme A, MacLennan WJ, Ritchie RT, et al. Baclofen in the elderly stroke patient its side-effects and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol*. 1985;29(4):467-469.
- Jamous A, Kennedy P, Grey N. Psychological and emotional effects of the use of oral baclofen: a preliminary study. *Paraplegia*. 1994;32(5):349-353.
- Goldstein E, Spasticity management: an overview. *J Child Neurol*. 2001;16(1):16-23.
- Хатькова С.Е., Орлова О.П., Боцина А.Ю. и др. Основные принципы ведения пациентов с нарушением мышечного тонуса после очагового повреждения головного мозга. *Consilium Medicum*. 2016;18(2.1):25-33.
- Khatkova SE, Orlova OR, Botsina AYU, et al. basic principles of managing the patients with impaired tone after focal brain damage. *Consilium Medicum*. 2016;18(2.1):25-33. (In Russ.).
- Gracies JM, Brashear A, Jech R, et al. Safety and efficacy of abobotulinum-toxin A for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial. *The Lancet. Neurology*. 2015;14(10):992-1001.
- Barnes M, Johnson G.R. *UMN syndrome and spasticity*. Cambridge University Press. 2008.
- Rosales R, Efendy F, Teleg E, et al. Botulinum toxin as early intervention for spasticity after stroke or non-progressive brain lesion: A meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2016;371:6-14.
- Римкевичус А.А., Люкманов Р.Х., Шалиманова Е.В. и др. Первый опыт применения ботулинического токсина типа А при центральном прозопарезе. *Фарматека*. 2022;29(3):83-90.
- Rimkevichus AA, Lyukmanov RKH, Shalimanova EV, et al. Pervy'j opyt' primeneniya botulinicheskogo toksina tipa A pri central'nom prozopareze. *Farmateka*. 2022;29(3):83-90. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.3.83-90>
- Santarelli L, Saxe M, Gross C, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*. 2003;301(5634):805-809.
- Lim CM, Kim SW, Park JY, et al. Fluoxetine affords robust neuroprotection in the postischemic brain via its anti-inflammatory effect. *J Neurosci Res*. 2009;87(4):1037-1045.
- Glanzman DL. Postsynaptic regulation of the development and long-term plasticity of Aplysia sensorimotor synapses in cell culture. *J Neurobiol*. 1994;25(6):666-693.
- Acler M, Robol E, Fiaschi A. A double blind placebo RCT to investigate the effects of serotonergic modulation on brain excitability and motor recovery in stroke. *J Neurol*. 2009;256(7):1152-1158.
- Elliott P, Wallis D. Serotonin and L-norepinephrine as mediators of altered excitability in neonatal rat motoneurons studied in vitro. *Neurosci*. 1992;47(3):533-544.
- Gainotti G, Antonucci G, Marra C, Paolucci S. Relation between depression after stroke, antidepressant therapy, and functional recovery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(2):258-261. <https://doi.org/10.1136/jnnp.71.2.258>
- Chollet F, Tardy J, Albuquer JF, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2011;10(2):123-130. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70314-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70314-8)
- Vélez FG, Ferreira IS, Lucena PH, et al. Combining Fluoxetine and rTMS in Poststroke Motor Recovery: A Placebo-Controlled Double-Blind Randomized Phase 2 Clinical Trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2019;33(8):643-655. <https://doi.org/10.1177/1545968319860483>
- Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, et al. Post-stroke depression, antidepressant treatment and rehabilitation results. A case-control study. *Cerebrovasc Dis*. 2001;12(3):264-271. <https://doi.org/10.1159/000047714>

25. Stuckart I, Siepmann T, Hartmann C, et al. Sertraline for Functional Recovery After Acute Ischemic Stroke: A Prospective Observational Study. *Front Neurol*. 2021;12:734170. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.734170>
26. Asadollahi M, Ramezani M, Khanmoradi Z, Karimialavijeh E. The efficacy comparison of citalopram, fluoxetine, and placebo on motor recovery after ischemic stroke: a double-blind placebo-controlled randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2018;32(8):1069-1075. <https://doi.org/10.1177/026921518777791>
27. Hatem SM, Saussez G, Della Faille M, et al. Rehabilitation of Motor Function after Stroke: A Multiple Systematic Review Focused on Techniques to Stimulate Upper Extremity Recovery. *Front Hum Neurosci*. 2016;10:442. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00442>
28. Zhou S, Liu S, Liu X, Zhuang W. Selective serotonin reuptake inhibitors for functional independence and depression prevention in early stage of post-stroke: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(6):e19062. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019062>
29. Legg LA, Rudberg AS, Hua X, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;11(11):CD009286. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009286.pub4>
30. Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke*. 2005;36(6):1330-1340. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000165928.19135.35>
31. Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery. *Stroke*. 2016;47(6):98-169.
32. Robinson RG, Jorge RE. Post-stroke depression: a review. *Am J Psychiatry*. 2016;173(3):221-231.
33. Medeiros GC, Roy D, Kontos N, Beach SR. Post-stroke depression: A 2020 updated review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020;66:70-80. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2020.06.011>
34. Towfighi A, Ovbiagele B, El Hussein N, et al. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Poststroke Depression: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(2):30-43. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000113>
35. Li X, Zhang C. Comparative efficacy of nine antidepressants in treating Chinese patients with post-stroke depression: A network meta-analysis. *J Affect Disord*. 2020;266:540-548. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.02.005>
36. Hackett ML, Anderson CS, House A, Xia J. Interventions for treating depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD003437.
37. Allida S, Cox KL, Hsieh CF, et al. Pharmacological, psychological, and non-invasive brain stimulation interventions for treating depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1(1):CD003437. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003437>
38. Люкманов Р.Х., Римкевичус А.А., Шалиманова Е.В. и др. Двигательная нейрореабилитация у пациентов с эпилептическими приступами: ограничения методов, имеющих доказанную эффективность при инсульте. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021;13(1):51-64. Lyukmanov RK, Rimkevichus AA, Shalimanova EV, et al. Motor neurorehabilitation in patients with epileptic seizures: limitations of methods with proven efficacy in stroke. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021;13(1):51-64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.043>
39. Woranush W, Moskopp ML, Sedghi A, et al. Preventive Approaches for Post-Stroke Depression: Where Do We Stand? A Systematic Review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:3359-3377. <https://doi.org/10.2147/NDT.S337865>
40. Viana R, Teasell R, Mehta S. Cognitive-behavioral therapy for managing depressive and anxiety symptoms after stroke: systematic review and meta-analysis. *Top Stroke Rehabil*. 2022;23:1-16. <https://doi.org/10.1080/10749357.2022.2049505>
41. Kampling H, Baumeister H, Bengel J, Mittag O. Prevention of depression in adults with long-term physical conditions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD011246. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011246.pub2>
42. Rost NS, Brodtmann A, Pase MP, et al. Post-Stroke Cognitive Impairment and Dementia. *Circ Res*. 2022;130(8):1252-1271. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.319951>
43. Jokinen H, Melkas S, Ylikoski R, et al. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery. *Eur J Neurol*. 2015;22(9):1288-1294. <https://doi.org/10.1111/ene.12743>
44. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(5):915-925. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.01.015>
45. Lanctôt KL, Lindsay MP, Smith EE, et al. Management of Mood, Cognition and Fatigue Following Stroke Best Practice Writing Group, the Heart & Stroke Canadian Stroke Best Practices and Quality Advisory Committee; in collaboration with the Canadian Stroke Consortium. Canadian stroke best practice recommendations: mood, cognition and fatigue following stroke, 6th edition update 2019. *Int J Stroke*. 2020;15:668-688. <https://doi.org/10.1177/1747493019847334>
46. O'Donoghue M, Leahy S, Boland P, et al. Rehabilitation of cognitive deficits poststroke: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. [published online February 3, 2022]. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034218>
47. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007;6:782-792. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70195-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70195-3)
48. Dichgans M, Markus HS, Salloway S, et al. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL. *Lancet Neurol*. 2008;7:310-318. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70046-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70046-2)
49. McShane R, Westby MJ, Roberts E, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3:CD003154. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003154.pub6>
50. Zhang X, Shu B, Zhang D, et al. The Efficacy and Safety of Pharmacological Treatments for Post-stroke Aphasia. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2018;17(7):509-521. <https://doi.org/10.2174/1871527317666180706143051>
51. Narasimhalu K, Effendy S, Sim CH, et al. A randomized controlled trial of rivastigmine in patients with cognitive impairment no dementia because of cerebrovascular disease. *Acta Neurol Scand*. 2010;121:217-224. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01263.x>
52. Battle CE, Abdul-Rahim AH, Shenkin SD, et al. Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2:CD013306. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013306.pub2>
53. Воронина Т.А. Антиоксидант Мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. *Психофармакология, биология, наркология*. 2001;1(1):2-12. Voronina TA. Mexidol: main neuropsychotropic effects and mechanisms of action. *Psihofarmakologiya, Biologiya, Narkologiya*. 2001;1(1):2-12. (In Russ.).
54. Громова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С. и др. Сравнительный гемореактомный анализ мексидола. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2016;4:19-30. Gromova OA, Torshin IYu, Sardaryan IS, et al. Sravnitel'nyĭ hemoreaktomnyĭ analiz meksidola. *Farmakokinetika i Farmakodinamika*. 2016;4:19-30. (In Russ.).
55. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;18(2):47-54. Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Nartsissov YaR, et al. Randomized double blind placebo-controlled study of Mexidol efficacy and safety in the treatment of ischemic stroke in the acute period. *Zh Nevrol Psikhiatr im. S.S. Korsakova*. 2006;18(2):47-54. (In Russ.).
56. Zhang L, Wang H. Targeting the NF-E2-Related Factor 2 Pathway: a Novel Strategy for Traumatic Brain Injury. *Molecular Neurobiology*. 2018;55(2):1773-1785. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0456-z>
57. Шулькин А.В. Влияние Мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов in vitro. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(2):35-39. Shchul'kin AV. Effect of mexidol on the development of the phenomenon of the neuronal excitotoxicity in vitro. *Zh Nevrol Psikhiatr im. S.S. Korsakova*. 2012;112(2):35-39. (In Russ.).
58. Шулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;12(2):87-93. Shchul'kin AV. Sovremenny'e predstavleniya ob antigipoksicheskom i antioksidantnom e'ffektax meksidola. *Zh Nevrol Psikhiatr im. S.S. Korsakova*. 2018;12(2):87-93. (In Russ.).
59. Якушева Е.Н., Мыльников П.Ю., Черных И.В., Шулькин А.В. Влияние мексидола на экспрессию транскрипционного фактора Nrf2 в коре

- больших полушарий головного мозга при экспериментальной ишемии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(5):64-68. Yakusheva EN, Mylnikov PY, Chernykh IV, Shchulkin AV. An effect of mexidol on the expression of the transcription factor Nrf2 in the rat cerebral cortex in ischemia. *Zh Nevrol Psikhiatr im. S.S. Korsakova*. 2018;118(5):64-68. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181185164>
60. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(12):86-90. Voronina TA. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *Zh Nevrol Psikhiatr im. S.S. Korsakova*. 2012;112(12):86-90. (In Russ.).
61. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Хури Е.И., Рыбалко А.Е. Сравнение антиоксидантной активности мексидола при повреждении головного мозга различного генеза в эксперименте. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;6:23-29. Voronkov AV, Pozdnyakov DI, Khuri EI, Rybalko AE. Comparison of mexidol antioxidant activity of various genesis brain damage in experiment. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2016;6:23-29. (In Russ.).
62. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. Монография. М.: РАН; 2019;214. Luk'yanova LD. *Signal'ny'e mexanizmy' gipoksii*. Monografiya. M.: RAS; 2019;214. (In Russ.).
63. Одинак М.М., Янишевский С.Н., Цыган Н.В. и др. Применение сукцинатов для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемической полутени у пациентов с инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2013;113(12-2):55-60. Odnak MM, Ianishevskii SN, Tsygan NV, et al. The use of succinates for the correction of metabolic disorders in the penumbra in patients with stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(12-2):55-60. (In Russ.).
64. Жулев Н.М., Пустозеров В.Г., Сайкова Л.А. Применение мексидола в лечении больных наследственными нервно-мышечными заболеваниями. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. М. 2006;22-27. Zhulev NM, Pustozеров VG, Saikova LA. Primenenie mexsidola v lechenii bol'ny'kh nasledstvenny'mi nervno-my'shechny'mi zabolovaniyami. *Bulleten' E'ksperimental'noi Biologii i Mediciny*. M. 2006;22-27. (In Russ.).
65. Кирова Ю.И., Шакова Ф.М., Германова Э.Л. и др. Влияние Мексидола на церебральный митохондриогенез в молодом возрасте и при старении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(1):62-69. Kirova YI, Shakova FM, Germanova EL, et al. The effect of Mexidol on cerebral mitochondriogenesis at a young age and during aging. *Zh Nevrol Psikhiatr im. S.S. Korsakova*. 2020;120(1):62-69. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012001162>
66. Ковальчук В.В., Скоромец А.А. Возможность мексидола при восстановлении пациентов после инсульта. *Медлайн-экспресс*. 2009;203:4-6. Koval'chuk VV, Skoromecz AA. Vozmozhnosti mexsidola pri vosstanovlenii pacientov posle insul'ta. *Medlain-E'kspress*. 2009;203:4-6. (In Russ.).
67. Ковальчук В.В. Влияние Мексидола на неврологический дефицит, социально-бытовую адаптацию и синдромы неглекта и «отталкивания» у пациентов после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111:12(2):52-57. Koval'chuk VV. Vliyanie Mexsidola na nevrologicheskii deficit, social'no-bytovuyu adaptatsiyu i sindromy neglekta i «ottalkivaniya» u pacientov posle insul'ta. *Zhurnal Nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111:12(2):52-57. (In Russ.).
68. Ковальчук В.В., Баранцевич Е.Р., Галкин А.С. Мультидисциплинарный принцип ведения пациентов после инсульта. Критерии эффективности и факторы успеха физической, нейропсихологической и медикаментозной реабилитации. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(31):10-22. Koval'chuk VV, Barancevich ER, Galkin AS. Mul'tidisciplinarny'j princip vedeniya pacientov posle insul'ta. Kriterii e'ffektivnosti i faktory' uspeha fizicheskoy, nejropsihologicheskoy i medikamentoznoj rehabilitatsii. *E'ffektivnaya Farmakoterapiya*. 2020;16(31):10-22. (In Russ.). <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-31-10-22>
69. Журавлева М.В., Шукин И.А., Фидлер М.С. и др. Эффективность и безопасность применения этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с острым ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(12-2):60-66. Zhuravleva MV, Shchukin IA, Fidler MS, et al. Efficacy and safety of ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients with ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(12-2):60-66. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012012260>
70. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Юрченко Ф.В. Мексидол в реабилитации больных пожилого возраста, перенесших инсульт. *Фарматека*. 2009;15:105-108. Kuznecova SM, Kuznecov VV, Yurchenko FV. Mexsidol v rehabilitatsii bol'ny'kh pozhilogogo vozrasta, perenesshix insul't. *Farmateka*. 2009;15:105-108. (In Russ.).
71. Кузнецов В.В., Юрченко Ф.В. Особенности влияния мексидола на функциональное состояние центральной нервной системы у больных, перенесших инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(6):18-20. Kuznetsov VV, Yurchenko FV. Effects of mexidol on the functional state of the central nervous system in post-stroke patients. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(6):18-20. (In Russ.).
72. Кашин А.В. Эффективность и безопасность мексидола в лечении когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Бюллетень экспериментальной неврологии и медицины*. 2012;5:34-36. Kashin AV. E'ffektivnost' i bezopasnost' mexsidola v lechenii kognitivnoi disfunkcii u pacientov, perenesshix ishemicheskii insul't. *Bulleten' e'ksperimental'noi Nevrologii i Mediciny*. 2012;5:34-36. (In Russ.).
73. Воронина Т.А. Геропротективные эффекты этилметилгидроксипиридина сукцината в экспериментальном исследовании. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(4):81-87. Voronina TA. Geroprotective effects of ethylmethylhydroxypyridine succinate in an experimental study. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(4):81-87. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012004181>
74. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р. и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3-2):55-65. Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, et al. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(3-2):55-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>
75. Федин А.И., Захаров В.В., Танашян М.М. и др. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):7-16. Fedin AI, Zakharov VV, Tanashyan MM, et al. Results of an international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(11):7-16. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211117>
76. Стаховская Л.В., Мхитарян Э.А., Ткачева О.Н. и др. Эффективность и безопасность Мексидола у пациентов разных возрастных групп в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (результаты субанализа рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого исследования ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8-2):49-57. Stakhovskaya LV, Mkhitaryan EA, Tkacheva ON, et al. Efficacy and safety of mexidol across age groups in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (results of additional sub-analysis of a randomized double blind multicenter placebo-controlled study EPICA). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(8-2):49-57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008249>
77. *Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации 2021 г. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации 2021 г.* (In Russ.). https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171_2

Поступила 11.05.2022

Received 11.05.2022

Принята к печати 16.05.2022

Accepted 16.05.2022