

DOI: 10.31082/1728-452X-2023-233-1-59-67

УДК 614.2:616.831-005.4:616.98

НЕЙРОПРОТЕКТОРНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА (обзор литературы)

Е.Б. АДИБЕКОВ¹, <https://orcid.org/0000-0002-9166-3859>,С.Г. МЕДУХАНОВА¹, <https://orcid.org/0000-0002-8808-6106>,Б.Б. АДИБЕКОВА², <https://orcid.org/0000-0002-0156-3687>¹АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Республика Казахстан,²НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан

Адилбеков Е.Б.

РЕЗЮМЕ

Введение. Инсульт является ведущей причиной инвалидности и второй по значимости причиной смерти во всем мире. Артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, ожирение и дислипидемия продолжают оставаться основными факторами риска заболеваний системы кровообращения и ведущими причинами смертности в мире, сочетание этих заболеваний значительно повышает вероятность развития и более быстрого прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и цереброваскулярной патологии.

К лекарственным препаратам, потенциально способным улучшить метаболизм нейронов, относится этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол) и накоплен большой опыт клинического применения Мексидола при острой и хронической церебральной ишемии мозга.

Цель исследования. Применение оценочных шкал для оценки когнитивной функции у пациентов и изучение влияния лекарственного препарата Мексидол на улучшение когнитивных функций после перенесенного инсульта.

Материал и методы. Поиск литературы был произведен в электронных базах данных, таких как PubMed, Google Scholar, Wiley online library. Были изучены статьи, которые были выпущены с 2015 по 2022 годы. Ключевые слова были: инсульт и когнитивные нарушения, когнитивные нарушения и сосудистые заболевания, шкала Рэнкина (мШР), шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), нейропротекция, ноотропы, лечение, мексидол.

Результаты. В результате было найдено 252 статьи. В литературный обзор включена только 41 статья с исследованиями, в которых принимали участие пациенты с подтвержденным нарушением мозгового кровообращения, транзиторным ишемическим инсультом, у которых для лечения применяли нейропротекторы.

Обсуждение. Оценка когнитивных нарушений у пациентов после инсульта является одним из важных моментов для планирования лечения и реабилитации. Инсульт представляет собой сложную патологию, и наше нынешнее понимание механистической основы указывает на одновременную и последовательную активацию множественных вредных сигнальных каскадов. Доклинические исследования в течение нескольких десятилетий продемонстрировали потенциальную пользу нейропротекции на экспериментальных моделях инсульта. Есть исследования, которые показали, что при терапии мексидолом происходит достоверное уменьшение симптомов и функциональных нарушений у больных с инсультом.

Выводы. Действующий как нейропротектор препарат мексидол стимулирует восстановление неврологических функций у пациентов, перенесших инсульт как в раннем, так и позднем периоде инсульта.

Ключевые слова: инсульт, ишемический инсульт, нейропротекция, мексидол.

Для цитирования: Адилбеков Е.Б., Медуханова С.Г., Адилбекова Б.Б. Нейропротекторная терапия, у пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта (обзор литературы) // Медицина (Алматы). 2023;1(233):59-67. doi: 10.31082/1728-452X-2023-233-1-59-67.

ТҰЖЫРЫМ

ИШЕМИЯЛЫҚ ИНСУЛЬТТЫҢ ҚАЛЫПҚА КЕЛУІ КЕЗЕНДЕГІ НАУҚАСТАҒЫ НЕЙРОПРОТЕКТОРЛЫ ТЕРАПИЯ (әдебиеттерге шолу)

Е.Б. ӘДІЛБЕКОВ¹, <https://orcid.org/0000-0002-9166-3859>,С.Г. МЕДУХАНОВА¹, <https://orcid.org/0000-0002-8808-6106>,Б.Б. ӘДІЛБЕКОВА², <https://orcid.org/0000-0002-0156-3687>¹«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы,²«Астана медицина университеті» КөАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы

Кіріспе. Инсульт – мүгедектіктің негізгі себебі және дүние жүзінде өлім-жітімнің екінші негізгі себебі. Артериялық гипертензия, қант диабеті, семіздік және дислипидемия қан айналымы ауруларының негізгі қауіп факторлары және әлемдегі өлім-жітімнің жетекші себептері болып қала береді, бұл аурулардың қосындысы жүрек-қан тамырлары ауруларының және цереброваскулярлық патологияның даму ықтималдығын айтарлықтай арттырады және тезірек ілгерлетеді.

Этилметилгидроксипиридин сукцинаты (Мексидол) нейрондық метаболизмді жақсартуға қабілетті препараттардың бірі болып табылады және мидың жедел және созылмалы церебральды ишемияларында мексидолды клиникалық қолдануда көп тәжірибе жинақталған.

Контакты: Медуханова Сабина Гафаровна, врач-невролог, магистр общественного здравоохранения, главный специалист Республиканского координационного центра по проблемам инсульта АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, e-mail: garafvna@gmail.com

Contacts: Medukhanova Sabina Gafarovna, Neurologist, Master of Public Health, Chief Specialist of the Republican Coordinating Center for Stroke Problems National Center for Neurosurgery, Astana, e-mail: garafvna@gmail.com

Поступила: 20.03.2023

Принята: 29.03.2023

Зерттеу мақсаты. Пациенттердегі когнитивті функцияны бағалау және инсульттан кейінгі когнитивті функцияны жақсартуға мексидол препаратының әсерін зерттеу үшін рейтингтік шкалаларды қолдану.

Материал және әдістері. Әдебиеттерді іздеу PubMed, Google Scholar, Wiley онлайн кітапханасы сияқты электронды деректер базасында жүргізілді. 2015-2022 жылдар аралығында жарияланған мақалалар зерттелді. Негізгі сөздер: инсульт және когнитивті бұзылулар, когнитивті бұзылулар және қан тамырлары аурулары, Рэнкин шкаласы (SHR), Ұлттық денсаулық инсульт шкаласы (NIHSS), Монреаль когнитивтік бағалау шкаласы (MoCA), нейропротекция, ноотропты препараттар, емдеу, мексидол.

Нәтижелер. Нәтижесінде 252 мақала табылды. Әдебиеттерге шолу расталған цереброваскулярлық бұзылыстары, өтпелі ишемиялық инсульт бар және нейропротекторлармен емделген пациенттерді қамтитын тек 41 зерттеуді қамтыды.

Нәтижелерді талқылауы. Инсульттан кейінгі науқастардағы когнитивті бұзылыстарды бағалау емдеу мен оңалтуды жоспарлаудың маңызды сәттерінің бірі болып табылады. Инсульт күрделі патология болып табылады және біздің механикалық негіз туралы қазіргі түсінігіміз бірнеше зиянды сигналдық каскадтардың бір мезгілде және дәйекті түрде белсендірілуін көрсетеді. Бірнеше ондаған жылдар бойы жүргізілген клиникаға дейінгі зерттеулер инсульттің тәжірибелік үлгілерінде нейропротекцияның әлеуетті пайдасын көрсетті. Мексидолмен емдеу кезінде инсультпен ауыратын науқастарда симптомдар мен функционалдық бұзылулардың айтарлықтай төмендеуін көрсететін зерттеулер бар.

Қорытынды. Мексидол нейропротектор ретінде әрекет ете отырып, инсульттің ерте және кеш кезеңінде инсульт алған науқастарда неврологиялық функцияларды қалпына келтіруді ынталандырады.

Негізгі сөздер: инсульт, ишемиялық инсульт, нейропротекция, мексидол.

Дәйексөз үшін: Әділбеков Е.Б., Медуханова С.Г., Әділбекова Б.Б. Ишемиялық инсульттың қалыпқакелуі кезеңдегі науқастағы нейропротекторлы терапия (әдебиеттерге шолу) // Медицина (Алматы). 2023;1(233):59-67. doi: 10.31082/1728-452X-2023-233-1-59-67.

S U M M A R Y

NEUROPROTECTOR THERAPY IN PATIENTS IN THE RECOVERY PERIOD OF ISCHEMIC STROKE (literature review)

YB ADILBEKOV¹, <https://orcid.org/0000-0002-9166-3859>,
SG MEDUKHANOV¹, <https://orcid.org/0000-0002-8808-6106>,
BB ADILBEKOVA², <https://orcid.org/0000-0002-0156-3687>

¹Astana 1National Center for Neurosurgery, Astana, Republic of Kazakhstan,

²Astana Medical University, Astana, Republic of Kazakhstan

Introduction. Stroke is the leading cause of disability and the second leading cause of death worldwide. Arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity and dyslipidemia continue to be the main risk factors for circulatory diseases and the leading causes of death in the world, the combination of these diseases significantly increases the likelihood of the development and faster progression of cardiovascular diseases and cerebrovascular pathology.

Ethylmethylhydroxypyridine succinate (Mexidol) is one of the drugs that can potentially improve neuronal metabolism, and a lot of experience has been accumulated in the clinical use of mexidol in acute and chronic cerebral ischemia of the brain.

Objective. The use of rating scales for assessing cognitive function in patients and studying the effect of the drug mexidol on improving cognitive function after a stroke.

Material and methods. Literature search was carried out in electronic databases such as PubMed, Google Scholar, Wiley online library. Articles that were published from 2015 to 2022 were studied. Key words were: stroke and cognitive impairment, cognitive impairment and vascular disease, Rankin Scale (SHR), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA), neuroprotection, nootropics, treatment, Mexidol.

Result. As a result, 252 articles were found. The literature review included only 41 studies that included patients with confirmed cerebrovascular accident, transient ischemic stroke and who were treated with neuroprotectors.

Discussion. Assessment of cognitive impairment in patients after a stroke is one of the important points for planning treatment and rehabilitation. Stroke is a complex pathology, and our current understanding of the mechanistic basis points to the simultaneous and sequential activation of multiple deleterious signaling cascades. Preclinical studies over several decades have demonstrated the potential benefit of neuroprotection in experimental models of stroke. There are studies that have shown that during therapy with mexidol there is a significant decrease in symptoms and functional disorders in patients with stroke.

Conclusions. Mexidol, acting as a neuroprotector, stimulates the restoration of neurological functions in patients who have had a stroke, both early and in the late period of a stroke.

Keywords: stroke, ischemic stroke, neuroprotection, mexidol.

For reference: Adilbekov YB, Medukhanov SG, Adilbekova BB. Neuroprotector therapy in patients in the recovery period of ischemic stroke (literature review). *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2023;1(233):59-67. (In Russ.). doi: 10.31082/1728-452X-2023-233-1-59-67.

Введение. Инсульт является ведущей причиной инвалидности и второй ведущей причиной смерти во всем мире. Поскольку население мира в возрасте 65 лет и старше растет быстрее, чем все другие возрастные группы, частота инсульта также увеличивается. Новое исследование показывает, что число случаев инсульта растет: каждый четвертый человек во всем мире переносит инсульт в течение жизни [1]. Старение населения в сочетании с бременем накопления факторов риска способствует такому увеличению пожизненного риска инсульта. Кроме того, повышение социально-экономического статуса в развивающихся странах привело к эпидемическому росту факторов риска инсульта у молодых людей. Наблюдается смещение общего бремени инсульта в сторону более молодых возрастных групп, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода [2, 3].

Подавляющее большинство инсультов являются ишемическими, образуя ядро быстрой гибели клеток, окруженное областью ткани, известной как «полутень», которая остается подверженной риску некроза [4, 5]. В течение нескольких часов или дней после ишемического события мозг начинает инициировать процессы, связанные с самовосстановлением, включая ангиогенез, нейрогенез и прорастание аксонов [6, 7]. Однако инициация этих механизмов самовосстановления ограничена и без какого-либо вмешательства недостаточна для преодоления вызванных инсультом нарушений и потери функций. Ранние неврологические улучшения после острого ишемического инсульта (ИИ) могут иметь влияние на успешное долгосрочное функциональное восстановление [8].

Цель исследования – применение оценочных шкал для оценки когнитивной функции у пациентов и изучение влияния препарата Мексидол на улучшение когнитивных функций после перенесенного инсульта.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Поиск литературы был произведен в электронных базах данных, таких как PubMed, Google Scholar, Wiley online library. Были изучены статьи, которые были выпущены с 2015 по 2022 годы. Ключевые слова были: инсульт и когнитивные нарушения, когнитивные нарушения и сосудистые заболевания, шкала Рэнкина (мШР), шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), нейропротекция, ноотропы, лечение, мексидол. В результате было найдено 252 статьи. В литературный обзор включены только 47 статей с исследованиями, в которых принимали участие пациенты с подтвержденным нарушением мозгового кровообращения, транзиторным ишемическим инсультом, у которых для лечения применяли нейропротекторы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск литературы дал в общей сложности 252 уникальные ссылки. После просмотра заголовков и тезисов 135 статей были исключены. Из 252 были извлечены и проанализированы полные тексты остальных 117 статей. Всего в этот обзор было включено 47 статей.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Одна из самых популярных шкал среди врачей-неврологов и реабилитологов для оценки активности повседневной жизнедеятельности – индекс активности повседневной жизни

Бартела (Barthel Activities of Daily Living (ADL) Index). D. Wade рекомендует эту шкалу в качестве лучшего инструмента для оценки независимости в повседневной жизни. Индекс Бартела был предложен Dorothea Barthel и начал использоваться с 1955 г. В Montebello State Hospital в Балтиморе: все больные, получавшие реабилитационную помощь в указанном госпитале, обязательно оценивались с помощью данного индекса. В дальнейших исследованиях было показано, что Индекс Бартела наиболее эффективен для пациентов с параличами. Изучалась и доказана высокая надежность теста (тест-ретестовая, межрейтинговая), а также его чувствительность: динамика оценки в 4 и более баллов (в случаях, когда максимальным баллом является 20) может считаться существенной, тогда как изменение оценки менее чем на 4 балла возникает чаще в связи с ошибкой измерения. Тест прост, понятен, заполнение опросника требует обычно не более нескольких минут, может выполняться путем расспроса больного или при непосредственном контакте с ним или по телефону, а также путем наблюдения за пациентом [10].

Шкала Рэнкина впервые была использована для описания ограничений жизнедеятельности у пациентов с инсультом. Она стала широко использоваться в реабилитации и в нашей стране является универсальной, оценка по данной шкале проводится независимо от причины инвалидности и нарушения здоровья [11].

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) была разработана как средство быстрой оценки при умеренной когнитивной дисфункции. Она оценивает различные когнитивные сферы: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительноконструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Время для проведения MoCA-теста составляет примерно 10 минут. Максимально возможное количество баллов – 30; 26 и более баллов считаются нормальными [12].

Хотя существует множество реабилитационных стратегий, ни одна одобренная в настоящее время медикаментозная терапия не может стимулировать восстановление неврологических функций у пациентов, перенесших инсульт [8, 9]. Большинство медикаментозной терапии направлено на заболевания, то есть факторы риска, которые стали причиной инсульта. К факторам риска развития инсульта включают мерцательную аритмию, гипертонию, гиперлипидемию, гипергомоцистеинемию, сахарный диабет, курение, отсутствие физической активности, нездоровое питание, абдоминальное ожирение и употребление алкоголя [13]. АГ на сегодняшний день является главным фактором риска развития инсульта, на долю которого приходится около 54% всех инсультов [14].

Сочетание таких заболеваний, как АГ, сахарный диабет, ожирение и дислипидемия, значительно повышает вероятность развития и более быстрого прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [15]. Совершенствование подходов к диагностике и лечению вышеперечисленных заболеваний является приоритетной задачей современной медицины. В настоящее время не существует универсального препарата, способного воздействовать на все стадии патологического процесса, как при цереброваскулярных заболеваниях, так и при сахарном диабете, и до конца не решена проблема рационального применения лекарственных средств у больных с коморбидной патологией [16].

В непростую клиническую задачу входят не только своевременное выявление заболевания и постановка правильного диагноза, но и выбор наиболее эффективного и безопасного препарата [17].

Это обуславливает целесообразность применения у пациентов с инсультами препаратов с системными плейотропными и мультимодальными влияниями как на метаболизм, в частности липидный обмен, так и на широкий спектр патологических процессов, лежащих в основе заболеваний системы кровообращения, в частности на тканевую гипоксию, оксидантный стресс, эндотелиальную дисфункцию, микроангиопатию и др. [34]. Уменьшение повреждения головного мозга и содействие максимальному выздоровлению пациентов являются основными целями лечения инсульта [18].

Нейропротекторы относятся к любому агенту (агентам), способному уменьшить ишемическое повреждение головного мозга за счет противодействия вредным молекулярным событиям в мозге, но не улучшения мозгового кровотока. Доклинические исследования в течение нескольких десятилетий продемонстрировали потенциальную пользу нейропротекции на экспериментальных моделях инсульта [19].

Выделено два направления: один из механизмов нейропротекции направлен на прерывание быстрых процессов некротической смерти клеток, связанных с деятельностью глутамат-кальциевого каскада. Второе направление нейропротекции — уменьшение выраженности «отдаленных последствий» ишемии — окислительного стресса, избыточного синтеза NO, активации микроглии, дисбаланса цитокинов, иммунных сдвигов, локального воспаления, нарушений микроциркуляции, трофической дисфункции и апоптоза, лежащих в основе отсроченной смерти клеток нервной ткани [20, 21].

Только у 6% пациентов инсульт возникает изолированно (без сопутствующих заболеваний), и известно, что высокая распространенность одного или нескольких ранее существовавших сопутствующих заболеваний ухудшает исход инсульта у пациентов [22–24].

Процесс выздоровления постинсультных больных крайне неоднороден, что обусловлено протяженностью инсульта, степенью спонтанной регенерации, феноменом нейропластичности, подбором лекарственных препаратов и адекватной реабилитацией [25].

На сегодняшний день общепризнанной нейропротективной терапией, доказавшей эффективность в отношении улучшения исхода заболевания, не существует, однако в Российской Федерации имеется большой эмпирический опыт применения нейроцитопротекторов при ИИ [21–27].

В обновленных Клинических рекомендациях по ведению пациентов с ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой (ТИА), разработанных совместно с Национальной ассоциацией по борьбе с инсультом, Всероссийским обществом неврологов, Ассоциацией нейрохирургов России, Межрегиональной общественной организацией «Объединение нейроанестезиологов и нейроанестезиологов», а также Союзом реабилитологов России в 2015 г., особое внимание уделяется нейропротекции [28].

Основная цель нейропротективной терапии заключается в защите нейронов от повреждающего действия ишемического каскада на клеточном и молекулярном уровнях. Зона необратимых изменений в головном мозге при острых

нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК) нарастает постепенно, по мере развития той или иной ступени ишемического каскада. Своевременное вмешательство с применением нейропротективных средств может предупредить или затормозить механизмы, которые приводят к гибели нейронов в области ишемизированной ткани, поэтому нейрореабилитация и выбор эффективной и безопасной нейропротективной терапии являются основополагающей частью в терапии больных с перенесенным ОНМК [31].

К нейроцитопротекторам относится оригинальный препарат Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат), проявляющий нейропротективную и мультимодальную терапевтические направленности [29]. В основе фармакологических эффектов препарата лежат его антиоксидантные, антигипоксические и мембранопротекторные действия [30]. Мексидол является наиболее эффективным, безопасным и широко применяемым препаратом мультимодальной нейропротекции, что подтверждено целым рядом клинических исследований и успешным использованием препарата более 25 лет в реальной клинической практике. Мексидол подавляет развитие глутаматиндуцируемой нейротоксичности, которая является пусковым механизмом апоптоза при многих неврологических нарушениях, в том числе и ОНМК, нормализует клеточный энергосинтез, нарушенный при ишемии, способствует активации митохондриальной дыхательной цепи и аэробного гликолиза, нейтрализует свободные радикалы, стабилизирует мембраны клеток, подавляя перекисное окисление липидов (ПОЛ). Таким образом, противоишемическое действие препарата реализуется за счет антиоксидантного, антигипоксического и мембранопротекторного эффектов.

Помимо многочисленных клинических исследований, мексидол имеет исследование, посвященное ИИ (исследование ЭПИКА), проведенное по международному стандарту GCP (рандомизированное двойное слепое мультицентровое плацебо-контролируемое в параллельных группах исследование) [31].

Так, в 2017 г. были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого исследования ЭПИКА, где оценивались эффективность и безопасность длительной последовательной терапии мексидолом в сравнении с плацебо у пациентов в остром и раннем восстановительном периоде полушарного ИИ. При терапии препаратом было продемонстрировано достоверное уменьшение симптомов и функциональных нарушений. В ходе терапии отмечалось достоверно более выраженное по сравнению с плацебо улучшение жизнедеятельности, измеренное по модифицированной шкале Рэнкина (мШР). На момент окончания терапии уровень жизнедеятельности был достоверно выше в группе терапии мексидолом. Восстановление, соответствующее 0–2 баллам по модифицированной шкале Рэнкина, отмечалось у 96,7% пациентов в группе мексидола и у 84,1% в группе плацебо ($p=0,039$).

На момент окончания терапии неврологический дефицит был достоверно ниже в группе терапии мексидолом при тестировании по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS) по сравнению с плацебо. Положительное воздействие терапии отмечено у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом.

Так же терапия способствовала достоверному улучшению качества жизни, уже начиная со 2-го визита (конец парентеральной терапии). Подавляющее большинство пациентов в группе терапии мексидолом отмечали, что у них не возникает никаких проблем с передвижением, самообслуживанием, выполнением повседневных дел, не испытывают боль и дискомфорт, тревоги и депрессии.

Результаты исследования свидетельствуют, что препарат в режиме последовательной терапии обладает благоприятным профилем переносимости и безопасности [31].

В 2020 г. был проведен субанализ исследования ЭПИ-КА, который показал, что эффективность Мексидола по всем используемым шкалам не отличалась в зависимости от возраста, т.е. препарат одинаково эффективен и безопасен во всех возрастных группах, включая пожилых пациентов. На момент окончания терапии средний балл по мШР был ниже у пациентов 76-90 лет (в обеих популяциях) по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Динамика уменьшения среднего балла по мШР (1-5-й визиты) была более выраженной у пациентов 60-75 лет ($p = 0,025$), в том числе у пациентов с сахарным диабетом. У пациентов 76-90 лет и пациентов с сахарным диабетом по сравнению с плацебо статистически значимо снизилась выраженность когнитивно-аффективных симптомов депрессии ($p = 0,049$ и $p = 0,02$ соответственно), увеличилась доля пациентов с отсутствием проблем с выполнением повседневных дел ($p = 0,007$ и $p = 0,02$ соответственно). У пациентов с сахарным диабетом по сравнению с плацебо также статистически значимо повысился уровень повседневной активности ($p = 0,023$) и улучшилось качество жизни ($p = 0,045$). Достоверных различий частоты нежелательных явлений у пациентов во всех исследуемых группах выявлено не было. По результатам субанализа были подтверждены эффективность и безопасность препарата Мексидол в остром и раннем восстановительном периодах ИИ во всех возрастных группах, в том числе у пациентов с сахарным диабетом [32].

В 2019 г. Стрельниковой И.А. и др. было проведено исследование, где оценивались эффективность и безопасность длительной последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250, у пациентов с ИИ в каротидной системе. В исследование были включены 50 пациентов с впервые возникшим ИИ в каротидной системе. Пациенты основной группы ($n = 25$) получали Мексидол по 500 мг внутривенно капельно 1 раз в день в течение 14 дней, затем Мексидол ФОРТЕ 250 в таблетках по 250 мг 3 раза в день в течение 60 дней. Пациенты группы сравнения ($n = 25$) получали стандартную базисную терапию. В результате через 14 дней терапии обе группы пациентов продемонстрировали положительную динамику относительно исходных показателей. При этом пациенты, получавшие Мексидол, имели более высокий балл по шкале MoCA ($U = 173,5$, $p = 0,006$), показали более низкий балл при выполнении заданий на динамический праксис ($U = 214,0$, $p = 0,028$) и оптико-пространственные нарушения ($U = 170,5$, $p = 0,003$), лучшую прочность запоминания ($181,5$, $p = 0,006$), а также лучше выполняли задания на обобщение ($U = 200,5$, $p = 0,014$). Отличия без статистически значимой разницы. При этом пациенты основной группы имели статистически достоверно более низкий балл по шкале NIHSS ($U = 124,0$, $p < 0,001$) и меньшую степень инвалидизации: общий балл по

шкале mRS 0-2 достигнут у 19 (76%) пациентов основной группы и только у 12 (48%) пациентов группы сравнения ($OR = 3,34$, $F = 0,07$, $p < 0,05$). Также пациенты, получавшие длительную последовательную терапию препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250, имели более легкие пространственные нарушения, чем пациенты группы сравнения [33].

Также в ряде других клинических исследований продемонстрирована эффективность мексидола при лечении категории больных, у которых наблюдаются заболевания, являющиеся факторами риска развития в будущем инсульта, что определяется его комплексным, плейотропным и мультимодальным механизмом действия [34].

В исследовании автора В.В. Ковальчука была проведена оценка эффективности Мексидола в восстановительной терапии пациентов, перенесших ИИ. Были проанализированы результаты лечения 440 пациентов. Степень восстановления функций определялась с помощью шкал Бартел, Линдмарка и Скандинавской шкалы, уровень бытовой адаптации – с помощью шкалы самооценки бытовых возможностей в повседневной жизни Мертон и Саттон. В результате включение Мексидола в схему комплексного восстановительного лечения достоверно улучшает результаты реабилитации пациентов, способствуя как увеличению степени восстановления неврологических функций, так и повышению уровня бытовой адаптации. Кроме того, препарат в достоверной степени способствует устранению синдромов неглекта (синдром зрительно-пространственных нарушений, заключающийся в утрате пациентом способности реагировать на внешнее воздействие или воспринимать информацию со стороны, противоположной пораженному полушарию головного мозга) и «отталкивания» (push-синдром, нередко является следствием синдрома неглекта и заключается в нарушении доминирующей позы пациента в положении «сидя» – больной, отталкиваясь рукой, активно отклоняется в пораженную сторону; и в трудностях, возникающих при попытках перевести пациента в положение «стоя» – невозможность перенести вес тела на здоровую ногу), указанные синдромы встречаются у пациентов после ОНМК достаточно часто и в значительной степени ухудшают реабилитационный прогноз [35].

Так же в исследовании В.В. Ковальчука и А.А. Скоромца добавление мексидола к базисной и специфической терапии ИИ 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 после ИИ. В группе пациентов, которым назначался Мексидол, достоверное или полное восстановление нарушенных функций достигалось в 60% случаев против 23,6% в группе сравнения [36].

На сегодняшний день также доказаны эффективность и безопасность применения мексидола в сочетании с тромболитической терапией (ТЛТ) в остром периоде каротидного ИИ. Исследование показало, что ТЛТ в комбинации с мексидолом в дозе 500 мг/сут внутривенно капельно в течение 21 дня приводит к достоверно более быстрой нормализации показателей острой фазы заболевания, позволяет уменьшить размеры ишемического очага, увеличить

длительность периода терапевтического окна, сократить число соматических осложнений, уменьшить реакцию системного воспаления [37].

Инсульт представляет собой сложную патологию, и наше нынешнее понимание механистической основы указывает на одновременную и последовательную активацию множественных вредных сигнальных каскадов как в «ядре», так и в «полутени».

Разработка оптимальных методов лечения путем применения нейропротекторных агентов является многообещающей, и только вопрос времени, когда дальнейшее продвижение в исследованиях инсульта приведет к прорыву [39, 40, 41].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты многочисленных клинических исследований показали, что включение препарата мексидол в комплекс восстановительного лечения после перенесенного ОНМК достоверно улучшает результаты реабилитации, способствуя восстановлению неврологических функций, улучшению психоэмоционального фона, уменьшению симптомов и функциональных нарушений, улучшению качества жизни и уровня бытовой адаптации (до 2-х баллов по модифицированной шкале Рэнкина), снижению неврологического дефицита (по шкале инсульта Национального института здоровья). Пациенты при длительной последовательной терапии препаратом Мексидол отмечают достижение более высокого уровня независимости при выполнении основных бытовых навыков, не испытывают боль и дискомфорт, тревоги и депрессии [31-38].

ВЫВОДЫ

Таким образом, анализ результатов ряда проведенных клинических исследований подтвердил эффективность и безопасность препарата Мексидол, который назначали в составе комплексного восстановительного лечения больных, перенесших ИИ, и его хорошую переносимость. Последо-

вательное парентеральное и пероральное применение препарата больным в восстановительном периоде ИИ характеризуется безопасностью и низким риском лекарственных взаимодействий. Для максимального раскрытия терапевтического потенциала препарата Мексидол рекомендовано его последовательное назначение: 500 мг в/в или в/м в течение 14 дней, с последующим переходом на таблетированную форму Мексидол ФОРТЕ 250, по 1 таблетке 3 раза в день не менее 2 месяцев: курс терапии 2 раза в год.

Показано, что при последовательном длительном применении Мексидола у больных улучшается восстановление неврологических функций, наблюдается регресс неврологического дефицита и когнитивных нарушений, в том числе улучшение памяти, уменьшение проявления астенического синдрома, повышение уровня социально-бытовой адаптации и улучшение психоэмоционального состояния пациентов, снижение спастичности, увеличение двигательной и речевой активности, праксиса, достоверное устранение синдрома игнорирования. У больных, перенесших ИИ, имело место снижение уровня содержания в крови общего холестерина и В-липопротеидов низкой плотности, уменьшение выраженности гиперкоагуляции. Результаты проведенных исследований убедительно показали целесообразность применения Мексидола на всех этапах восстановительного лечения пациентов, перенесших ИИ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за исследование.

Вклад авторов

Все авторы принимали равное участие в разработке концепции и дизайна исследования; анализе и обработке данных; написании первого варианта статьи; в окончательном утверждении статьи для печати.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators, Feigin VL, et al. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016 // *N Engl J Med*. 2018 Dec 20;379(25):2429-2437. doi: 10.1056/NEJMoa1804492. PMID: 30575491; PMCID: PMC6247346
2. Donkor ES. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life // *Stroke Res Treat*. 2018 Nov 27;2018:3238165. doi: 10.1155/2018/3238165. PMID: 30598741; PMCID: PMC6288566
3. Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke // *Semin Neurol*. 2018 Apr;38(2):208-211. doi: 10.1055/s-0038-1649503. Epub 2018 May 23. PMID: 29791947
4. Lo EH. A new penumbra: transitioning from injury into repair after stroke // *Nat Med*. 2008 May;14(5):497-500. doi: 10.1038/nm1735. PMID: 18463660
5. Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke // *Nat Rev Neurosci*. 2003 May;4(5):399-415. doi: 10.1038/nrn1106. PMID: 12728267
6. Carmichael ST. Plasticity of cortical projections after stroke // *Neuroscientist*. 2003;9(1):64-75. doi:10.1177/1073858402239592

REFERENCES

1. GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators, Feigin VL, et al. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med*. 2018 Dec 20;379(25):2429-2437. doi: 10.1056/NEJMoa1804492. PMID: 30575491; PMCID: PMC6247346
2. Donkor ES. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat*. 2018 Nov 27;2018:3238165. doi: 10.1155/2018/3238165. PMID: 30598741; PMCID: PMC6288566
3. Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol*. 2018 Apr;38(2):208-211. doi: 10.1055/s-0038-1649503. Epub 2018 May 23. PMID: 29791947
4. Lo EH. A new penumbra: transitioning from injury into repair after stroke. *Nat Med*. 2008 May;14(5):497-500. doi: 10.1038/nm1735. PMID: 18463660
5. Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nat Rev Neurosci*. 2003 May;4(5):399-415. doi: 10.1038/nrn1106. PMID: 12728267
6. Carmichael ST. Plasticity of cortical projections after stroke. *Neuroscientist*. 2003;9(1):64-75. doi:10.1177/1073858402239592

7. Ohab JJ, Fleming S, Blesch A, Carmichael ST. A neurovascular niche for neurogenesis after stroke // *J Neurosci*. 2006;26(50):13007-13016. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4323-06.2006
8. Dobkin BH, Dorsch A. New evidence for therapies in stroke rehabilitation // *Curr Atheroscler Rep*. 2013;15:331. doi: 10.1007/s11883-013-0331-y.
9. Cramer SC. Drugs to enhance motor recovery after stroke // *Stroke*. 2015;46:2998–3005. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.007433
10. Королев А.А., Сулова Г.А. Применение индекса Бартела для оценки постинсультных больных с двигательным расстройством // *Успехи современного естествознания*. 2010;12:58-59
11. Мельникова Е.В., Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Иванова Г.Е. Модифицированная шкала Рэнкина – универсальный инструмент оценки независимости и инвалидизации пациентов в медицинской реабилитации // *Consilium Medicum*. 2017; 19(2/1): 8-13
12. Julayanont P, Tangwongchai S, Hemrungronj S, Tunvirachaisakul C, Phanumchinda K, Hongswat J, Suwichanarakul P, Thanasirorat S, Nasreddine ZS. The Montreal Cognitive Assessment-Basic: A Screening Tool for Mild Cognitive Impairment in Illiterate and Low-Educated Elderly Adults // *J Am Geriatr Soc*. 2015 Dec;63(12):2550-2554. doi: 10.1111/jgs.13820. Epub 2015 Dec 9. PMID: 26648041
13. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention // *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):472-495. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308398. PMID: 28154098; PMCID: PMC5321635
14. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation*. 2019 Mar 5;139(10):e56-e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659. Erratum in: *Circulation*. 2020 Jan 14;141(2):e33. PMID: 30700139
15. Екушева Е.В., Бирюкова Е.В. Эффективность применения этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с цереброваскулярной патологией на фоне сахарного диабета и метаболического синдрома // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(12):138-143. doi.org/10.17116/jnevro2020120121138
16. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. 1988 Dec;37(12):1595-607. doi: 10.2337/diab.37.12.1595. PMID: 3056758
17. Екушева Е.В. Пожилой пациент с коморбидной патологией в практике // *PMЖ*. 2018;11:26–29
18. Hillis AE, Tippet DC. Stroke Recovery: Surprising Influences and Residual Consequences // *Adv Med*. 2014;2014:378263. doi: 10.1155/2014/378263. PMID: 25844378; PMCID: PMC4383285
19. O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, Horky LL, van der Worp BH, Howells DW. 1,026 experimental treatments in acute stroke // *Ann Neurol*. 2006 Mar;59(3):467-77. doi: 10.1002/ana.20741. PMID: 16453316
20. Гусев ЭИ, Скворцова ВИ. Ишемия головного мозга. М.: Медицина; 2001
21. Скворцова В.И., Ефремова Н.В., Шамалов Н.А. Церебральная ишемия и нейропротекция // *Качество жизни. Медицина*. 2006;2(13):35-42
22. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, et al. Impact of comorbidity on ischemic stroke outcome // *Acta Neurol Scand*. 2006;113(2):108-113. doi:10.1111/j.1600-0404.2005.00551.x
23. Gallacher KI, Batty GD, McLean G, Mercer SW, Guthrie B, May CR, Langhorne P, Mair FS. Stroke, multimorbidity and polypharmacy in a nationally representative sample of 1,424,378 patients in Scotland: implications for treatment burden // *BMC Med*. 2014 Oct 3;12:151. doi: 10.1186/s12916-014-0151-0. PMID: 25280748; PMCID: PMC422005325
7. Ohab JJ, Fleming S, Blesch A, Carmichael ST. A neurovascular niche for neurogenesis after stroke. *J Neurosci*. 2006;26(50):13007-13016. doi:10.1523/JNEUROSCI.4323-06.2006
8. Dobkin BH, Dorsch A. New evidence for therapies in stroke rehabilitation. *Curr Atheroscler Rep*. 2013;15:331. doi: 10.1007/s11883-013-0331-y.
9. Cramer SC. Drugs to enhance motor recovery after stroke. *Stroke*. 2015;46:2998–3005. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.007433
10. Korolev AA, Suslova GA. Application of the Barthel index to assess post-stroke patients with movement disorders. *Uspekhi sovremen-nogo estestvoznaniia = Successes of modern natural science*. 2010;12:58-59; URL: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=15437>. (In Russ.)
11. Melnikova EV, Shmonin AA, Maltseva MN, Ivanova GE. The modified Rankin scale is a universal tool for assessment the independence and disability of patients in medical rehabilitation. *Konsilium medicum = Consilium Medicum*. 2017;19(2/1): 8-13. (In Russ.)
12. Julayanont P, Tangwongchai S, Hemrungronj S, Tunvirachaisakul C, Phanumchinda K, Hongswat J, Suwichanarakul P, Thanasirorat S, Nasreddine ZS. The Montreal Cognitive Assessment-Basic: A Screening Tool for Mild Cognitive Impairment in Illiterate and Low-Educated Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Dec;63(12):2550-2554. doi: 10.1111/jgs.13820. Epub 2015 Dec 9. PMID: 26648041
13. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention // *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):472-495. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308398. PMID: 28154098; PMCID: PMC5321635
14. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Mar 5;139(10):e56-e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659. Erratum in: *Circulation*. 2020 Jan 14;141(2):e33. PMID: 30700139
15. Ekusheva EV, Biryukova EV. The efficacy of ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients with cerebrovascular pathology complicated with diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(12):138-143. (In Russ.) doi: org/10.17116/jnevro2020120121138
16. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988 Dec;37(12):1595-607. doi: 10.2337/diab.37.12.1595. PMID: 3056758
17. Ekusheva YeV. An elderly patient with comorbid pathology in the practice of a cardiologist // *RMJ. Medical Review*. 2018;11: 26–29. (In Russ.)
18. Hillis AE, Tippet DC. Stroke Recovery: Surprising Influences and Residual Consequences. *Adv Med*. 2014;2014:378263. doi: 10.1155/2014/378263. PMID: 25844378; PMCID: PMC4383285
19. O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, Horky LL, van der Worp BH, Howells DW. 1,026 experimental treatments in acute stroke. *Ann Neurol*. 2006 Mar;59(3):467-77. doi: 10.1002/ana.20741. PMID: 16453316
20. Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnogo mozga* [Cerebral ischemia]. M.: Medicine; 2001
21. Skvortsova VI, Efremova NV, Shamalov NA. Cerebral ischemia and neuroprotection. *Kachestvo zhizni. Meditsina = The Quality of Life. Medicine*. 2006;2(13):35-42. (In Russ.)
22. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, et al. Impact of comorbidity on ischemic stroke outcome. *Acta Neurol Scand*. 2006;113(2):108-113. doi:10.1111/j.1600-0404.2005.00551.x
23. Gallacher KI, Batty GD, McLean G, et al. Stroke, multimorbidity and polypharmacy in a nationally representative sample of 1,424,378 patients in Scotland: implications for treatment burden. *BMC Med*. 2014;12:151. Published 2014 Oct 3. doi:10.1186/s12916-014-0151-0

24. Guthrie B, Payne K, Alderson P, McMurdo ME, Mercer SW. Adapting clinical guidelines to take account of multimorbidity // *BMJ*. 2012 Oct 4;345:e6341. doi: 10.1136/bmj.e6341. PMID: 23036829
25. Hillis AE, Ulatowski JA, Barker PB, Torbey M, Ziai W, Beauchamp NJ, Oh S, Wityk RJ. A pilot randomized trial of induced blood pressure elevation: effects on function and focal perfusion in acute and subacute stroke // *Cerebrovasc Dis*. 2003;16(3):236-46. doi: 10.1159/000071122. PMID: 12865611
26. Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И. Результаты исследования эффективности и безопасности применения мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(2):71-74. <https://doi.org/10.17116/jnevro2015115271-74>
27. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В., Коновалов Р.Н. Хронические цереброваскулярные заболевания и метаболический синдром: подходы к патогенетической терапии когнитивных нарушений // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(9):106-110. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611691106-110>
28. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. М.: 2015. http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/fpk_pps/rv10.pdf
29. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;12:86-90
30. Щулькин А.В. Современные представления об анти-гипоксическом и антиоксидантном эффектах мексидола // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, Приложение Инсульт*. 2018;2(12): 87-93
31. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В., Агафьина А.С., Голиков К.В., Богданов Э.И., Якупова А.А., Рошковская Л.В., Лукиных Л.В., Локштанова Т.М., Повереннова И.Е., Щепанкевич Л.А. 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;3(2):55-65. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>
32. Стаховская Л.В., Мхитарян Э.А., Ткачева О.Н., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д. 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 в параллельных группах исследования ЭПИКА) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2020;120(8):49-57. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008249>
33. Стрельникова И.А., Светкина А.А., Андрюфагина О.В. Эффективность и безопасность препарата Мексидол Форте 250 в рамках длительной последовательной терапии у больных с ишемическим инсультом в каротидном бассейне // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(3-2):54-58. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012003254>
34. Дамулин И., Екушева Е. Восстановление после инсульта и процессы нейропластичности // *Медицинский Совет*. 2014;(18):12-19. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-18-12-19>
35. 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(2):52-57.
36. Ковальчук В.В., Скоромец А.А. Возможности мексидола при восстановлении пациентов после инсульта // *Медлайн-экспресс*. 2009;203:4-6
37. Стаховская Л.В., Тютюмова Е.А., Федин А.И. Современные подходы к нейропротекторной терапии ишемического инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117 (8. Вып. 2):75-80. doi: 10.17116/jnevro20171178275-80
38. Беляев Р.А., Епифанцева Е.В., Семенихина П.С. Разбор клинического случая нейрореабилитации после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения // *Человек и Лекарство – Казахстан. Неврология. Психиатрия*. 2021;9(153): 53
24. Guthrie B, Payne K, Alderson P, McMurdo ME, Mercer SW. Adapting clinical guidelines to take account of multimorbidity. *BMJ*. 2012;345:e6341. doi:10.1136/bmj.e6341. PMID: 23036829
25. Hillis AE, Ulatowski JA, Barker PB, Torbey M, Ziai W, Beauchamp NJ, Oh S, Wityk RJ. A pilot randomized trial of induced blood pressure elevation: effects on function and focal perfusion in acute and subacute stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16(3):236-46. doi: 10.1159/000071122. PMID: 12865611
26. Chukanova EI, Chukanova AS, Mamayeva KhI. The results of the study of the efficacy and safety of mexidol in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(2):71-74. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2015115271-74>
27. Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV, Kononov RN. Chronic cerebrovascular diseases and metabolic syndrome: approaches to pathogenic therapy of cognitive dysfunction. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(9):106-110. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201611691106-110>
28. *Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s ishemicheskim insultom i tranzitornymi ishemicheskimi atakami* [Clinical guidelines for the management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks]. М. 2015. Accessed July 28, 2019. (In Russ.). Available from: http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/fpk_pps/rv10.pdf
29. Voronina TA. Mexidol: spectru of pharmacological effects. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;12: 86-90. (In Russ.)
30. Shchulkin AV. Modern ideas about the anti-hypoxic and anti-oxidant effects of mexidol. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova. Prilozhenie Insult = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Supplement Stroke*. 2018;12:87-93 (In Russ.)
31. Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, Mel'nikova EV, Agafiina AS, Golikov KV, Bogdanov EI, Yakupova AA, Roshkovskaya LV, Lukinykh LV, Lokshtanova TM, Poverennova IE, Shchepankevich LA. 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 early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(3-2):55-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>
32. Stakhovskaya LV, Mkhitaran EA, Tkacheva ON, Ostroumova TM, Ostroumova OD. 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, in parallel groups trial EPICA). *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(8-2):49-57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008249>
33. Strelnikova IA, Svetkina AA, Androfagina OV. Efficacy and safety of the drug Mexidol Forte 250 as part of long-term sequential therapy in patients with carotid stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(3-2):54-58. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012003254>
34. Damulin IV, Ekusheva EV. Recovery after stroke and processes of neuroplasticity. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2014;(18):12-19. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-18-12-19>
35. Kovalchuk VV. Influence of Mexidol on neurological deficit, social adaptation and syndromes of neglect and "repulsion" in patients after a stroke *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;111(2):52-57. (In Russ.)
36. Kovalchuk VV, Skoromecz AA. Possibilities of mexidol in the recovery of patients after a stroke. *Medlain – ekspress = Medline-express*. 2009;203:4-6. (In Russ.)
37. Stakhovskaya LV, Tyutyumova EA, Fedin AI. Modern approaches to neuroprotective treatment of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(8-2):75-80. (In Russ.). doi:10.17116/jnevro20171178275-80

39. Abdoulaye IA, Guo YJ. A Review of Recent Advances in Neuroprotective Potential of 3-N-Butylphthalide and Its Derivatives // *Biomed Res Int*. 2016;2016:5012341. doi: 10.1155/2016/5012341. Epub 2016 Dec 8. PMID: 28053983; PMCID: PMC5178327

40. Amaro S, Renú A, Laredo C, et al. Relevance of Collaterals for the Success of Neuroprotective Therapies in Acute Ischemic Stroke: Insights from the Randomized URICO-ICTUS Trial // *Cerebrovasc Dis*. 2019;47(3-4):171-177. doi:10.1159/000500712

41. Chen N, Zhou Z, Li J, Li B, Feng J, He D, Luo Y, Zheng X, Luo J, Zhang J. 3-*n*-butylphthalide exerts neuroprotective effects by enhancing anti-oxidation and attenuating mitochondrial dysfunction in an in vitro model of ischemic stroke // *Drug Des Devel Ther*. 2018 Dec 14;12:4261-4271. doi: 10.2147/DDDT.S189472. PMID: 30587922; PMCID: PMC6298396

38. Belyaev RA, Epifantseva EV, Semenikhina PS. Analysis of a clinical case of neurorehabilitation after an acute cerebrovascular accident. *Chelovek i Lekarstvo – Kazakhstan. Nevrologiia. Psikiatriia = Man and Medicine – Kazakhstan. Neurology. Psychiatry*. 2021; 9(153): 53. (in Russ.)

39. Abdoulaye IA, Guo YJ. A Review of Recent Advances in Neuroprotective Potential of 3-N-Butylphthalide and Its Derivatives. *Biomed Res Int*. 2016;2016:5012341. doi: 10.1155/2016/5012341. Epub 2016 Dec 8. PMID: 28053983; PMCID: PMC5178327.

40. Amaro S, Renú A, Laredo C, et al. Relevance of Collaterals for the Success of Neuroprotective Therapies in Acute Ischemic Stroke: Insights from the Randomized URICO-ICTUS Trial. *Cerebrovasc Dis*. 2019;47(3-4):171-177. doi:10.1159/000500712

41. Chen N, Zhou Z, Li J, Li B, Feng J, He D, Luo Y, Zheng X, Luo J, Zhang J. 3-*n*-butylphthalide exerts neuroprotective effects by enhancing anti-oxidation and attenuating mitochondrial dysfunction in an in vitro model of ischemic stroke. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Dec 14;12:4261-4271. doi: 10.2147/DDDT.S189472. PMID: 30587922; PMCID: PMC6298396

Сведения об авторах:

Адилбеков Ержан Боранбаевич – нейрохирург высшей квалификационной категории, невролог, MD, MBA, PhD, директор Республиканского координационного центра по проблемам инсульта АО «Национальный центр нейрохирургии», профессор АО «Национального центра нейрохирургии», член ОО «Казахской ассоциации нейрохирургов», г. Астана,

Медуханова Сабина Гарафовна – врач-невролог, магистр общественного здравоохранения, главный специалист Республиканского координационного центра по проблемам инсульта АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, e-mail: garafovna@gmail.com,

Адилбекова Бибигуль Болатовна – врач-ревматолог высшей категории, MD, PhD, доцент кафедры внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии, ревматологии и пульмонологии Медицинского университета Астаны, г. Астана.