

ВОПРОСЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА

В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

В статье рассмотрены вопросы реабилитации пациентов после инсульта на амбулаторном этапе. Представлены ключевые принципы постинсультной реабилитации: функциональный подход, частота и интенсивность тренировок. Рассмотрены основные методы реабилитации: лечебная физкультура, физиотерапия, лекарственная терапия и др. Определена оптимальная интенсивность и длительность тренировок. Отмечены особенности физической реабилитации паретичной руки. Показана эффективность комплексной реабилитации с использованием физических и медикаментозных методов в восстановлении утраченных функций. Рассмотрено применение препарата Вазобрал в процессе реабилитации пациентов после инсульта.

Ключевые слова: инсульт, постинсультная реабилитация, амбулаторный этап.

N.V. PIZOVA, MD, Prof., Yaroslavl State Medical University, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education of the Ministry of Health of Russia

ISSUES IN REHABILITATION OF PATIENTS AFTER STROKE IN THE OUT-PATIENT SETTING

This article considers some current issues regarding rehabilitation of patients after a stroke during out-patient stage. It presents the key principles of post-stroke rehabilitation: functional approach, frequency and intensity of the training. The main methods of rehabilitation include exercise therapy, physiotherapy, pharmaceutical therapy, etc. The optimal intensity and duration of the training was determined. The article presents the features of physical rehabilitation of the paretic arm. It shows the effectiveness of complex rehabilitation using physical and pharmaceutical methods in restoring lost functions. The use of Vasobral in the process of rehabilitation of patients after a stroke is discussed.

Keywords: stroke, post-stroke rehabilitation, outpatient stage.

Инсульт является основной причиной тяжелой долговременной инвалидности. Только в США ежегодно почти 800 000 человек страдают от инсульта [1]. Ожидается, что в ближайшие годы число лиц, перенесших инсульт, будет расти, поскольку риск инсульта увеличивается с возрастом, а население мира стареет [2]. Примерно 85% людей, перенесших инсульт, выживают, но часто имеют значительные нарушения. Парез конечностей является наиболее распространенным нарушением после инсульта (у 75% выживших), приводящим к ограничениям в повседневной жизни [3]. Во многих случаях инсульт приводит к нарушению физических функций в результате паралича и ограничения диапазона движения суставов, а также к психологическим проблемам, в том числе к постинсультной депрессии [4–6]. Эти состояния имеют неблагоприятные последствия: снижают качество жизни пациента и увеличивают нагрузку на членов его семьи, увеличивают расходы системы здравоохранения [7]. Сообщалось, что различные факторы способствуют неблагоприятному прогнозу в отношении функциональной активности пациентов после инсульта, в их числе возраст [8–10], ухудшение физических функций до реабилитации [11], когнитивные нарушения [8] и недержание мочи [9]. Через 12 месяцев после инсульта около 28% пациентов остаются зависимыми в таких сферах, как одевание, использование туалета и передвижение по помещению [12]. Pettersen R. и его коллеги установили, что 32% людей по прошествии 3 лет после инсульта оставались неактивными в повседневной жизнедеятельности [13].

Время восстановления после инсульта зависит от физиологических особенностей каждого человека, от типа самого инсульта (ишемического или геморрагического), зоны и объема поражения. Реабилитационный процесс следует начинать как можно раньше, желательно сразу после того, как состояние пострадавшего стабилизируется. Комплексное лечение инсульта основано на понимании того, что инсульт является хроническим заболеванием и включает несколько важных элементов: модификацию образа жизни, контроль факторов сердечно-сосудистого риска, вторичную профилактику, реабилитацию и восстановление двигательных функций. Эффективность реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление двигательных функций, определяется несколькими факторами: временным фактором, видом терапии и ее интенсивностью, лекарственными средствами, применяемыми для стимуляции процесса восстановления, и, наконец, целью реабилитации. Временной период проведения реабилитационных мероприятий определяется патологическими и биологическими процессами, протекающими в головном мозге после инсульта, а также их длительностью. На самой ранней стадии после инсульта, вероятно, будет рациональным применение нейропротекторов и проведение вмешательств, направленных на нейровосстановление, на более поздних стадиях – применение лекарственных средств, стимулирующих процессы биологического восстановления.

В настоящее время установлено, что реабилитация может осуществляться в различных условиях (например,

внутрибольничная, послеоперационная помощь и амбулаторное лечение), а ее проведение позволяет снизить риск повторения инсульта и улучшить функциональный статус и качество жизни пациента [14, 15]. Определены преимущества амбулаторного реабилитационного лечения, направленного на улучшение функционального статуса пациента и профилей риска сердечно-сосудистых заболеваний и качества жизни, повышение выживаемости, а также на снижение риска повторных инсультов и психологических или стрессовых расстройств [14–17].

Ключевые принципы постинсультной реабилитации включают функциональный подход, частые и интенсивные тренировки, ориентированные на конкретные задачи, и раннее их начало (в первые дни или недели после инсульта) [18, 19]. В настоящее время изучается широкий спектр вмешательств, которые потенциально могут способствовать восстановлению функций мозга после инсульта, включая клеточную терапию, лечение селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, нейротрофическими факторами и катехоламинергическими средствами, региональную электрическую стимуляцию мозга, транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС), нейропротезирование, применение роботов и использование специальных методов физической реабилитации [20–23].

На амбулаторном этапе задачами для больных в восстановительном периоде заболевания являются стабилизация течения основного сосудистого заболевания, адаптация к повседневным бытовым нагрузкам, уменьшение выраженности двигательных и других постинсультных нарушений, а для больных, находящихся в резидуальном периоде, задачи состоят в выработке замещающих компенсаций, приспособлении к дефекту, ликвидации артралгий, коррекции психопатологических проявлений, полном восстановлении бытовой активности.

К методам реабилитации относятся:

- лекарственная терапия: патогенетические средства (гипотензивные, препараты, улучшающие коронарное кровообращение и метаболизм в сердечной мышце, антиаритмические, антидиабетические и др.), саногенетические препараты (повышающие метаболизм и микроциркуляцию в тканях головного мозга), симптоматические средства (миорелаксанты, рассасывающие препараты, нейро- и психотропные средства, анальгетики);

- лечебная физкультура: лечение положением, индивидуальные занятия, обучение правильной ходьбе; механотерапия с использованием настольных тренажеров для кистей и пальцев, специальных устройств для снижения мышечного тонуса;

- физиотерапия: массаж сегментарных зон, избирательный и точечный массаж паретичных конечностей, аппаратная физиотерапия (только после адаптации больного и стабилизации состояния) – электрофорез сосудистых средств на шейно-воротниковую зону с целью улучшения мозгового кровообращения, электрофорез калия или магния по методике Вермея при нарушении сердечного ритма; тепло на паретичные конечности при повышении тонуса мышц, местные обезболивающие про-

цедуры при артралгиях. Назначение электростимуляции допустимо, причем в минимальных физиотерапевтических дозах, только после консультации с кардиологом и физиотерапевтом;

- психотерапия: индивидуальные или групповые (коммуникативная дискуссия) занятия, аутогенная тренировка, психогимнастика;

- прочие специальные методики лечения: логопедические занятия, спиртоновокаиновые блокады спастических мышц, иглорефлексотерапия, приемы функционального биоуправления и др.

Возвращение к труду возможно для больных с умеренными постинсультными нарушениями, находящихся в восстановительном периоде, при условии стабилизации течения основного сосудистого заболевания, а также с учетом трудовой установки пациента.

Для большинства людей ходьба – это естественное умение, которое не требует особых усилий. В то же время лица, перенесшие инсульт, могут испытывать нарушения ходьбы в виде снижения ее и др. [24]. Обучение ходьбе является одним из основных компонентов физической реабилитации после инсульта, поскольку это важный критерий для выписки и необходимое условие функционирования пациента дома [24, 25]. Результаты различных исследований показывают, что даже на более поздних (хронических) стадиях после инсульта люди все еще могут улучшить двигательную активность [26]. Для улучшения ходьбы можно использовать различные методы лечения [27]. Несмотря на наличие новых подходов к обучению, таких как использование робототехники [28], тренировки по поддержанию баланса [29], обычная прогулка [30] по-прежнему остается одним из самых применяемых способов в клинической практике.

Ключевые принципы постинсультной реабилитации включают функциональный подход, частые и интенсивные тренировки, ориентированные на конкретные задачи, и раннее их начало (в первые дни или недели после инсульта)

Несколько систематических обзоров показали, что более высокие временные затраты на физическую реабилитацию повышают функциональные результаты у людей с инсультом [31–38]. Одним из методов повышения интенсивности тренировочных занятий может быть привлечение лиц, осуществляющих уход [39]. В клинических рекомендациях отмечено, что пациенты после инсульта должны интенсивно тренироваться [38, 40–42]. Например, в Великобритании руководство по инсульту рекомендует ежедневные занятия лечебной физкультурой продолжительностью не менее 45 минут [41].

Результаты ряда исследований, проведенных Welmer et al. [43–45], свидетельствуют о худшем восстановлении двигательных функций верхней конечности в сравнении с нижней. Для улучшения функционирования верхней конечности необходимо увеличение продолжительности

и частоты повторений направленных движений. Так, у животных изменения синаптической плотности в первичной моторной коре возникают после 400 повторений направленных движений [46]. У пациентов с инсультом типичное количество повторений в терапевтической сессии около 30 [47, 48]. По-видимому, существует такой порог восприятия, при превышении которого использование верхней конечности улучшается, а при снижении – ухудшается. Причем этот порог коррелирует как с интеграцией нейроанатомических структур, так и с пластичностью мозга [49]. В исследовании J.M. Veerkeek с коллегами [38] была выявлена зависимость восстановления верхней конечности от увеличения дозировки физиотерапевтического лечения. В ходе исследования авторы пришли к выводу, что существуют четкие доказательства в пользу эффективности интенсивных, функционально ориентированных вмешательств с большим количеством повторений во всех фазах инсульта. При этом эффекты проявляются преимущественно в отношении тренируемых функций и активностей. В рандомизированном клиническом исследовании ICARE на протяжении 10 недель изучалась зависимость двигательного восстановления верхних конечностей от продолжительности терапии. В нем приняли участие пациенты ($n = 361$), перенесшие инсульт и имеющие двигательный дефицит верхних конечностей. Результаты исследования продемонстрировали отсутствие преимуществ при увеличении средней продолжительности терапии более чем в 2 раза (до 27 часов) по сравнению с 11 часами, которые в среднем получали пациенты в группе наблюдения [50]. В рандомизированном клиническом исследовании BAT (bilateral arm training; BAT) показано, что двусторонняя тренировка рук через 6–7 мес. после инсульта позволяла улучшить контроль паретичной руки и уменьшить общую тяжесть двигательных нарушений [51].

Возвращение к труду возможно для больных с умеренными постинсультными нарушениями, находящимися в восстановительном периоде, при условии стабилизации течения основного сосудистого заболевания, а также с учетом трудовой установки пациента

Большие надежды возлагаются на роботов, которые позволяют существенно увеличить возможности терапии и при этом снизить трудозатраты. Систематический обзор 10 исследований влияния терапии с помощью роботов на двигательное и функциональное восстановление у пациентов после инсульта продемонстрировал положительное влияние лечения на подвижность паретичной руки, однако без значимого улучшения ее функции [52]. Авторы кохрановского обзора 11 клинических испытаний ($n = 328$) пришли к аналогичным выводам: после тренировки с использованием роботов, несмотря на некоторое увеличение силы и улучшение движений паретичной руки, больные не имеют существенных преимуществ в повседневной жизнедеятельности [53].

В настоящее время не вызывает сомнения значимость медикаментозной реабилитации для улучшения процессов восстановления утраченных функций. Хотя результаты рандомизированных клинических испытаний пока не позволяют сформулировать практические рекомендации, объем экспериментальных данных, которые свидетельствуют о перспективности комбинации медикаментозного лечения и реабилитационных практик, ориентированных на конкретную задачу, увеличивается [54].

По данным исследования, в котором изучалась эффективность комбинированного препарата Вазобрал при дисциркуляторной энцефалопатии, у пациентов не происходило клинически значимых изменений АД или ЧСС, в том числе у больных с артериальной гипертонией, получающих стабильную антигипертензивную терапию

Так, лечение леводопой в сочетании с физической реабилитацией на протяжении трех недель через 1–6 мес. после инсульта позволило добиться лучших результатов, чем применение только физической реабилитации [22]. Имеются данные о том, что сходным эффектом обладают амфетамины [55], однако результаты клинического испытания были неоднозначны [56]. Считается, что механизм действия леводопы и амфетаминов главным образом связан с активацией корковых норадренергических систем (особенно в контралатеральном очаге поражения полушария мозга), хотя высказывались и предположения о прямых эффектах дофамина [57]. Подавление обратного захвата норадреналина с помощью ребоксетина (reboxetine) ассоциируется с лучшим освоением двигательных навыков [58, 59]. В рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом испытании ($n = 118$) у пациентов с ишемическим инсультом и выраженным гемипарезом дополнение физической реабилитации лечением флуоксетином (20 мг 1 р/сут в течение 3 мес.), которое было начато в первые 5–10 дней от начала болезни, давало значимые преимущества в восстановлении двигательных функций [60].

Для улучшения метаболических процессов в органах и системах организма крайне важна нормализация микроциркуляции. Для пациентов после инсульта важна физическая активность (ЛФК, кинезотерапия и др.), которая способствует секреции NO и, соответственно, улучшению микроциркуляции. Комплексный подход к лечению определяет целесообразность применения препаратов комбинированного действия. Одним из таких препаратов, обладающих комплексным действием, является Вазобрал, который представляет собой комбинацию α -дигидроэргокриптина (алкалоида спорыньи) и кофеина. В 1 таблетке, или в 4,0 мл препарата, содержится 4 мг алкалоида спорыньи α -дигидроэргокриптина и 40 мг кофеина [61]. Дигидроэргокриптин обладает блокирующим действием в отношении α 1- и α 2-адренорецепторов, а также стимулирующим действием на

дофаминовые и серотониновые рецепторы головного мозга, оказывает нейропротективный, антигипоксический и вазоактивный эффекты. Кофеин, прежде всего, повышает биодоступность дигидроэргокриптина, а также оказывает легкое стимулирующее действие. Вазобрал показан пациентам с нарушенной ауторегуляцией сосудов мозга, выраженными микроциркуляторными нарушениями и декомпенсацией системы регуляции агрегатного состояния крови, поскольку данный препарат воздействует на микроциркуляторное русло, снижает агрегацию эритроцитов и тромбоцитов. Вазобрал увеличивает число действующих капилляров, снижает проницаемость их стенок, улучшает венозный отток, устраняет вазоспазм, не оказывая прямого воздействия на системное АД. Данный препарат влияет на обменные процессы в мозге: повышает утилизацию глюкозы и кислорода, увеличивает концентрации АТФ и АДФ, тем самым повышая устойчивость ткани мозга к гипоксии. Воздействуя на аминергические нейротрансмиттеры, принимающие участие в двигательных, когнитивных и эмоциональных процессах, Вазобрал повышает умственную активность, улучшает память, ориентацию в пространстве, стимулирует мотивацию и внимание. Назначают препарат по 1/2–1 таблетке в сутки в течение 2–3 мес. Препарат принимают с небольшим количеством воды. Побочные явления возникают редко. Следует отметить, что благодаря комфортному режиму приема (2 р/сут) и хорошей переносимости Вазобрал удобен при длительном применении, что крайне важно в терапии хронических заболеваний.

Sahn R. и соавт. (1989) показали, что Вазобрал увеличивает число функционирующих капилляров на 180%. Подтверждено и его позитивное влияние на агрегационную способность эритроцитов и тромбоцитов. При применении Вазобрала интенсивность захвата глюкозы увеличивается на 40–50%, а уровень мозгового кровообращения, по сравнению с контролем, повышается в среднем на 64% [62]. В исследовании, проведенном Батышевой Т.Т. и соавт. (2007), доказана целесообразность применения

Вазобрала у пациентов, перенесших инсульт, как нейропротективного, антигипоксического и вазоактивного средства. При лечении Вазобралом отмечена его высокая эффективность в отношении таких синдромов, как головное окружение, атактические расстройства, головная боль, шум в ушах. Препарат оказывал положительное влияние на память и другие интеллектуальные функции больных, а также способствовал коррекции эмоциональных нарушений. Было показано улучшение балльной оценки по шкалам мобильности, способности к самообслуживанию и бытовой активности, отмечена нормализация сна. В данном исследовании подтверждены хорошая переносимость Вазобрала и отсутствие серьезных побочных реакций при его применении [63]. В работе по ранней реабилитации больных с инсультом, выполненной Гудковой В.В. и соавт. (2007), показана целесообразность назначения Вазобрала в постинсультном периоде при вегетативно-трофических нарушениях в паретичных конечностях, сопутствующих нарушениях периферического кровообращения (артериальных и венозных), астено-депрессивных расстройствах [64]. По данным исследования, в котором изучалась эффективность комбинированного препарата Вазобрал при дисциркуляторной энцефалопатии, у пациентов не происходило клинически значимых изменений АД или ЧСС, в том числе у больных с артериальной гипертонией, получающих стабильную антигипертензивную терапию. Данные суточного мониторинга АД свидетельствовали о некотором снижении среднего систолического АД (САД) – дневного и ночного, однако и эти показатели оставались в пределах нормы [65].

Таким образом, в лечении пациентов, перенесших инсульт, используют сочетание медикаментозных и немедикаментозных методов, в комплексе они позволяют улучшить функциональный статус больного, снизить бремя болезни для человека и его семьи, общества в целом.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R. et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 2017, 135(10): e146–e603.
- Elkins JS, Johnston SC. Thirty-year projections for deaths from ischemic stroke in the United States. *Stroke*, 2003, 34(9): 2109–2112.
- Veerbeek JM, Kwakkel G, van Wegen EEH, Ket JC, Heymans MW. Early prediction of outcome of activities of daily living after stroke: A systematic review. *Stroke*, 2011, 42(5): 1482–1488.
- Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke*, 2005, 36: 1330–1340.
- Kauhanen M, Korpelainen JT, Hiltunen P, Brusin E, Mononen H, Määttä R. et al. Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. *Stroke*, 1999, 30: 1875–1880.
- Aström M, Adolfsen R, Asplund K. Major depression in stroke patients. A 3-year longitudinal study. *Stroke*, 1993, 24: 976–982.
- Kuvalekar K, Kamath R, Ashok L, Shetty B, Mayya S, Chandrasekaran V. Quality of life among persons with physical disability in Udupi Taluk: a cross sectional study. *J Family Med Prim Care*, 2015, 4: 69–73.
- Denti L, Agosti M, Franceschini M. Outcome predictors of rehabilitation for first stroke in the elderly. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2008, 44: 3–11.
- Koh GC, Chen C, Cheong A, Choo TB, Pui CK, Phoon FN. et al. Trade-offs between effectiveness and efficiency in stroke rehabilitation. *Int J Stroke*, 2012, 7: 606–614.
- Shah S, Vanclay F, Cooper B. Efficiency, effectiveness, and duration of stroke rehabilitation. *Stroke*, 1990, 21: 241–246.
- Micieli G, Cavallini A, Quaglioni S, Guideline Application for Decision Making in Ischemic Stroke (GLADIS) Study Group: Guideline compliance improves stroke outcome: a preliminary study in 4 districts in the Italian region of Lombardia. *Stroke*, 2002, 33: 1341–1347.
- Ullberg T, Zia E, Petersson J, Norrving B. Changes in functional outcome over the first year after stroke: an observational study from the Swedish stroke register. *Stroke*, 2015, 46(2): 389–94.
- Petersen R, Dahl T, Wyller TB. Prediction of long-term functional outcome after stroke rehabilitation. *Clinical Rehabilitation*, 2002, 16(2): 149–59.
- Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Cherney LR, Cramer SC. et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2016, 47: e98–169.

15. Prvu Bettger JA, Kaltenbach L, Reeves MJ, Smith EE, Fonarow GC, Schwamm LH et al. Assessing stroke patients for rehabilitation during the acute hospitalization: findings from the get with the guidelines-stroke program. *Arch Phys Med Rehabil*, 2013, 94: 38–45.
16. Iyer M, Bhavsar GP, Bennett KJ, Probst JC. Disparities in home health service providers among Medicare beneficiaries with stroke. *Home Health Care Serv Q*, 2016, 35: 25–38.
17. Skolarus LE, Feng C, Burke JF. No racial difference in rehabilitation therapy across all post-acute care settings in the year following a stroke. *Stroke*, 2017, 48: 3329–35.
18. Dewey HM, Sherry LJ, Collier JM. Stroke rehabilitation 2007: what should it be? *Int J Stroke*, 2007, 2: 191–200.
19. Smith LN, James R, Barber M, the Guideline Development Group. Rehabilitation of patients with stroke: summary of SIGN guidance. *BMJ*, 2010, 340: c2845.
20. Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, Rothwell JC. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology*, 2005, 65(3): 466–468.
21. Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, Riberto M, Gallucci-Neto J, Santos CM, et al. A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology*, 2005, 64(10): 1802–1804.
22. Scheidtmann K., Fries W., Muller F., Koenig E. Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: A prospective, randomised, double-blind study. *Lancet*, 2001, 358(9284): 787–790.
23. Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, et al. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA*, 2006, 296(17): 2095–2104.
24. Perry J, Garrett M, Gronley JK, Mulroy SJ. Classification of walking handicap in the stroke population. *Stroke*, 1995, 26(6): 982–989.
25. Dobkin BH. Clinical practice. Rehabilitation after stroke. *N Engl J Med*, 2005, 352(16): 1677–1684.
26. Krakauer JW. Motor learning: its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation. *Curr Opin Neurol*, 2006, 19(1): 84–90.
27. Belda-Lois J, Mena-del Horno S, Bermejo-Bosch I, Moreno JC, Pons JL, Farina D, et al. Rehabilitation of gait after stroke: a review towards a top-down approach. *J Neuroeng Rehabil*, 2011, 13(8): 66.
28. Pennycott A, Wyss D, Vallery H, Klamroth-Marganska V, Rieger R. Towards more effective robotic gait training for stroke rehabilitation: a review. *J Neuroeng Rehabil*, 2012, 9: 65.
29. Mehrholz J, Pohl M, Elsner B. Treadmill training and body weight support for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 23(1): CD002840.
30. States RA, Salem Y, Pappas E. Overground gait training for individuals with chronic stroke: a Cochrane systematic review. *J Neurol Phys Ther*, 2009, 33(4): 179–186.
31. French B, Thomas L, Leathley M, Sutton C, McAdam J, Forster A, et al. Does repetitive task training improve functional activity after stroke? A Cochrane systematic review and meta-analysis. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 2010, 42(1): 9–14.
32. Galvin R, Cusack T, Stokes E. A randomised controlled trial evaluating family mediated exercise (FAME) therapy following stroke. *BMC Neurology*, 2008, 20(8): 22.
33. Kwakkel G, van Peppen R, Wagenaar RC, Wood Dauphinee S, Richards C, Ashburn A, et al. Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis. *Stroke*, 2004, 35(11): 2529–39.
34. Kwakkel G. Impact of intensity of practice after stroke: issues for consideration. *Disability and Rehabilitation*, 2006, 28(13–14): 823–30.
35. Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke rehabilitation. *Lancet*, 2011, 377(9778): 1693–702.
36. Lohse KR, Lang CE, Boyd LA. Is more better? Using metadata to explore dose-response relationships in stroke rehabilitation. *Stroke*, 2014, 45(7): 2053–58.
37. Veerbeek JM, Koolstra M, Ket JC, van Wegen EE, Kwakkel G. Effects of augmented exercise therapy on outcome of gait and gait-related activities in the first 6 months after stroke: a meta-analysis. *Stroke*, 2011, 42(11): 3311–5.
38. Veerbeek JM, van Wegen E, van Peppen R, van der Wees PJ, Hendriks E, Rietberg M, et al. What is the evidence for physical therapy post-stroke? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2014, 9(2): e87987.
39. De Weert W, Feys H. Assessment of physiotherapy for patients with stroke. *Lancet*, 2002, 359(9302): 182–3.
40. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. www.karger.com/Article/FullText/131083 (accessed 27 November 2016).
41. National Institute for Health and Care Excellence. Stroke rehabilitation in adults. www.nice.org.uk/guidance/cg162 (accessed 27 November 2016).
42. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN Guideline 118. Management of patients with stroke: rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning. www.sign.ac.uk/pdf/sign118.pdf (accessed 1 September 2013).
43. Welmer AK, Holmqvist LW, Sommerfeld DK. Limited fine hand use after stroke and its association with other disabilities. *J Rehabil Med*, 2008, 40(8): 603–8.
44. Carey LM, Matyas TA. Frequency of discriminative sensory loss in the hand after stroke in a rehabilitation setting. *J Rehabil Med*, 2011, 43(3): 257–63.
45. Ekstrand E, Rylander L, Lexell J., Brogårdh C. Perceived ability to perform daily hand activities after stroke and associated factors: a cross-sectional study. *BMC Neurol*, 2016, 16(1): 208–217.
46. Remple MS, Bruneau RM, VandenBerg PM, Goertzen C, Kleim JA. Sensitivity of cortical movement representations to motor experience: evidence that skill learning but not strength training induces cortical reorganization. *Behav Brain Res*, 2001, 123(2): 133–41.
47. Lang CE, Macdonald JR, Reisman DS, Boyd L, Jacobson Kimberley T, et al. Observation of amounts of movement practice provided during stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*, 2009, 90(10): 1692–8.
48. Lang CE, DeJong SL, Beebe JA. Recovery of thumb and finger extension and its relation to grasp performance after stroke. *J Neurophysiol*, 2009, 102(1): 451–9.
49. Schweighofer N, Han CE, Wolf SL, Arbib MA, Winstein CJ. A functional threshold for long-term use of hand and arm function can be determined: predictions from a computational model and supporting data from the Extremity Constraint-Induced Therapy Evaluation (EXCITE) Trial. *Phys Ther*, 2009, 9(12): 1327–36.
50. Winstein CJ, Wolf SL, Dromerick AW, Lane CJ, Nelsen MA, Lewthwaite R, et al. Interdisciplinary Comprehensive Arm Rehabilitation Evaluation (ICARE) Investigative Team. Effect of a Task-Oriented Rehabilitation Program on Upper Extremity Recovery Following Motor Stroke: The ICARE Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2016, 315(6): 571–81.
51. Lin KC, Chen YA, Chen CL, Wu CY, Change YF. The effects of bilateral arm training on motor control and functional performance in chronic stroke: a randomized controlled study. *Neurorehabil Neural Repair*, 2010, 24: 42–51.
52. Kwakkel G, Kolten BJ, Krebs HI. Effects of robot-assisted therapy on upper limb recovery after stroke: a systematic review. *Neurorehabil Neural Repair*, 2008, 22: 111–21.
53. Mehrholz J, Platts T, Kugler J, Pohl M. Electromechanical and robot-assisted arm training for improving arm function and activities of daily living after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 4: CD006876.
54. Luft AR, Hafer-Macko C, Schallert T. Physiological basis of rehabilitation therapeutics in stroke. Stroke recovery and rehabilitation. Edited by Stein J, Harvey RL, Macko RF, Winstein CJ, Zorowitz RD. New York, USA: Demos Medical Publishing, 2009: 145–152.
55. Crisostomo EA, Duncan PW, Probst M et al. Evidence that amphetamine with physical therapy promotes recovery of motor function in stroke patients. *Ann Neurol*, 1988, 23(1): 94–97.
56. Gladstone DJ, Danells CJ, Armento A, McIlroy WE, Staines WR, Graham SJ et al. Physiotherapy coupled with dextroamphetamine for rehabilitation after hemiparetic stroke: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke*, 2006, 37(1): 179–185.
57. Breitenstein C, Floel A, Korsukewitz C, Wailke S, Bushuven S, Knecht S. A shift of paradigm: from noradrenergic to dopaminergic modulation of learning? *J Neurol Sci*, 2006, 248(1–2): 42–47.
58. Plewnia C, Bartels M, Cohen L, Gerloff C. Noradrenergic modulation of human cortex excitability by the presynaptic alpha(2)-antagonist yohimbine. *Neurosci Lett*, 2001, 307(1): 41–44.
59. Plewnia C, Hoppe J, Cohen LG, Gerloff C. Improved motor skill acquisition after selective stimulation of central norepinephrine. *Neurology*, 2004, 62(11): 2124–2126.
60. Chollet F, Tardy J, Albuher JF, Thalamos C, Berard E, Lamy C et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2011, 10(2): 123–30.
61. https://medi.ru/instrukciya/vazobral_1821/.
62. Cahn R, Borzeix MG, Legeai J. The effects of dihydroergocryptine on the neurological and enzyme disorders induced by cerebral ischemia in rats. *Resuscitation*, 1989, 18(1): 37–48.
63. Батышева Т.Т., Костенко Е.В., Ганжула П.А., Журавлева Е.Ю., Лисинкер Л.Н., Хозова А.А. и др. Комплексная программа вторичной профилактики инсульта: место комбинированного препарата Вазобрал. *Consilium medicum*, 2007, 2(2): 93–96. /Batyshewa TT, Kostenko EV, Ganzhula PA, Zhuravleva EYu, Lisincker LN, Khozova AA. The comprehensive program for secondary prevention of stroke: efficacy of the combination drug vazobral. *Consilium medicum*, 2007, 2 (2): 93–96.
64. Гудкова В.В., Стаховская Л.В., Кирилченко Т.Д., Ковражкина Е.А., Чекнева Н.С., Квасова О.В. и др. Ранняя реабилитация после перенесенного инсульта. *Consilium medicum*, 2007, 8(8): 692–696. /Gudkova VV, Stakhovskaya LV, Kirilchenko TD, Kovrazhkina EA, Chekneva NS, Kvasova OV. Early rehabilitation after stroke. *Consilium medicum*, 2007, 8 (8): 692–696.
65. Левин О.С., Баранцевич Е.Р., Бельская Г.Н., Васенина Е.Е., Копишинская С.В., Лукашевич И.Г. и др. Эффективность комбинированного препарата вазобрал при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2014, 10: 25–29. /Levin OS, Barantsevich ER, Belskaya GN, Vasenina EE, Kopishinskaya SV, Lukashевич IG, et al. The efficacy of the combination drug vazobral for the treatment of dyscirculatory encephalopathy. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Im S. S. Korsakova*, 2014, 10: 25–29.