

Современный взгляд на перспективы медикаментозной терапии в постинсультной нейрореабилитации

В.Н. Шишкова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>, veronika-1306@mail.ru

Л.А. Капустина¹, <https://orcid.org/0000-0002-7970-2480>, mila.kapustina.68@mail.ru

К.Э. Имамгаязова¹, <https://orcid.org/0000-0002-2099-1329>, pde@gnicpm.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Введение. Учитывая актуальность проблемы медикаментозной поддержки в постинсультной нейрореабилитации, было спланировано и проведено открытое многоцентровое исследование.

Цель. Оценить эффективность и безопасность терапии препаратом Брейнмакс®, представляющим оригинальную комбинацию двух лекарственных препаратов: этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС) (100 мг/мл) и мельдония дигидрата (100 мг/мл) в виде раствора для внутривенных и внутримышечных инъекций, у пациентов, перенесших ишемический инсульт, в остром и раннем восстановительном периоде.

Материалы и методы. В исследование были включены 60 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет, перенесших первый ишемический инсульт в каротидной или вертебробазилярной системе, соответствующих критериям включения/исключения. Общая длительность терапии составила 24 дня. Эффективность терапии оценивалась по следующим методикам: модифицированной шкале Рэнкина (mRS), шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS), индексу мобильности «Ривермид» (RMI), Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA).

Результаты. К окончанию терапии было отмечено улучшение общего состояния у всех пациентов. По сравнению с первым визитом, подавляющее большинство пациентов отмечали, что у них возникает меньше сложностей с передвижением, самообслуживанием и выполнением повседневных дел. Также к окончанию терапии отмечалась достоверная положительная динамика суммарного балла по шкале NIHSS, индекса мобильности «Ривермид» и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций ($p < 0,05$). Доля пациентов с зарегистрированными случаями нежелательных явлений (НЯ) составила 3,33%. Все НЯ носили транзиторный характер и не требовали отмены препарата. Серьезных побочных эффектов ни в одной из групп зафиксировано не было.

Выводы. В проведенном исследовании была показана значимая положительная динамика основных проявлений ишемического инсульта: регресс неврологического дефицита, функциональных и когнитивных нарушений. При этом была отмечена низкая частота нежелательных явлений, связанных с приемом препарата Брейнмакс®, не повлекших прекращения терапии, серьезных побочных эффектов ни в одной из групп зафиксировано не было.

Ключевые слова: нейрореабилитация, нейропротекция, этилметилгидроксипиридина сукцинат, мельдоний, ишемический инсульт, ранний восстановительный период

Для цитирования: Шишкова В.Н., Капустина Л.А., Имамгаязова К.Э. Современный взгляд на перспективы медикаментозной терапии в постинсультной нейрореабилитации. *Медицинский совет.* 2022;16(11):8–17. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-8-17>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A current view on the prospects for the pharmaceutical therapy in neurorehabilitation after stroke

Veronika N. Shishkova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>, veronika-1306@mail.ru

Lyudmila A. Kapustina¹, <https://orcid.org/0000-0002-7970-2480>, mila.kapustina.68@mail.ru

Kamilla E. Imamgayazova¹, <https://orcid.org/0000-0002-2099-1329>, pde@gnicpm.ru

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Bldg. 3, Petroverigsky Lane, Moscow, 129110, Russia

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Introduction. Given due regard to the urgency of the issue of pharmaceutical support in neurorehabilitation after stroke, an open multicenter study was designed and conducted.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of therapy with Brainmax®, which is an original combination of two drugs: ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS) (100 mg/ml) and meldonium dihydrate (100 mg/ml) in the form of a solution for intravenous and intramuscular injections in patients with ischemic stroke in the acute and early recovery period.

Materials and methods. The study included 60 patients aged 18 to 80 years with the first ischemic stroke in the carotid or vertebrobasilar system, meeting the inclusion/exclusion criteria. The total duration of therapy was 24 days. The efficacy of therapy was assessed using the following tools: modified Rankin Scale (mRS), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Rivermead Mobility Index (RMI), Montreal Cognitive Assessment scale (MoCA).

Results. All patients showed improvement of their general condition by the end of therapy. The vast majority of patients noted that they had fewer difficulties with movement, self-care and daily activities as compared to the first visit. There was also a significant improvement in the total scores on the NIHSS scale, the Rivermead Mobility Index, and the Montreal Cognitive Assessment Scale ($p < 0.05$) by the end of therapy. The proportion of patients with reported adverse events (AEs) accounted for 3.33%. All AEs were transient and did not require cessation of the therapy. No serious side effects were recorded in any of the groups.

Conclusions. The study showed significant improvement of the key symptoms of ischemic stroke: regression of neurological deficit, functional and cognitive impairment. On top of that, it was noted that the incidence of adverse events associated with the use of Brainmax® was low, which did not lead to cessation of therapy. No serious side effects were recorded in any of the groups.

Keywords: neurorehabilitation, neuroprotection, ethylmethylhydroxypyridine succinate, meldonium, ischemic stroke, early recovery period

For citation: Shishkova V.N., Kapustina L.A., Imamgayazova K.E. A current view on the prospects for pharmaceutical therapy in neurorehabilitation after stroke. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(11):8–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-8-17>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на предпринимаемые меры, инсульт остается актуальнейшей мировой проблемой, учитывая возрастающие цифры заболеваемости, инвалидизации и смертности населения большинства стран, в т. ч. и в РФ [1]. В структуре общей смертности в РФ инсульт занимает второе место, уступая лишь смертности от острой коронарной патологии. Не менее важной проблемой является развитие повторных инсультов, доля которых велика и составляет почти 30% от общего числа всех новых случаев инсульта в нашей стране [2]. Помимо быстрорастущей заболеваемости и смертности, еще одна серьезнейшая медико-социальная проблема, связанная с инсультом, – это инвалидизация, т. е. полная или частичная утрата функциональной состоятельности человека, поскольку более 30% перенесших инсульт нуждаются в посторонней помощи, еще 20% не могут самостоятельно ходить, а менее чем 10% выживших смогут вернуться к прежней трудовой деятельности [2]. Следует отметить, что в нашей стране инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения. Согласно официальным данным, 80,0% всех новых случаев инсульта составляет ишемический инсульт, среди повторных инсультов его доля около 25–30% от общего числа всех новых случаев [3].

Учитывая вышесказанное, нейрореабилитация должна рассматриваться как одно из приоритетных направлений развития доступной медико-социальной помощи населению. Основными целями проведения нейрореабилитационных мероприятий у пациентов, перенесших инсульт, являются минимизация последствий и коррекция сопутствующей патологии, а также предотвращение развития осложнений [4]. Основными принципами нейрореабилитации являются: максимально раннее начало восстановительных мероприятий, их комплексность, непрерывность, преемственность и междисциплинарность [5]. Важно отме-

тить, что морфологическим субстратом нейрореабилитации являются процессы нейропластичности, т. е. положительные изменения в центральной нервной системе, благодаря которым могут быть восстановлены утраченные функции [6]. Клинические исследования подтвердили положительное влияние различных фармакологических препаратов, применяемых в нейрореабилитации, на процессы нейропластичности и восстановления в разные периоды после перенесенного инсульта [7–11]. Принимая во внимание, что спектр препаратов, используемых в нейрореабилитации, достаточно широк, возникла необходимость создания комбинированной терапии с максимально эффективным и многоплановым действием [6, 7]. Ярким представителем нового класса комбинированных препаратов стал Брейнмакс®, состоящий из молекул этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГП) и мeldonium, улучшающий энергетический потенциал клеток и защищающий их от окислительного стресса, обеспечивающий активацию рецепторов ацетилхолина и улучшение передачи нервного сигнала, а также обладающий положительными сосудистыми эффектами [8].

Учитывая актуальность проблемы медикаментозной поддержки в постинсультной нейрореабилитации, было спланировано и проведено открытое многоцентровое исследование, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности терапии препаратом Брейнмакс® у пациентов, перенесших ишемический инсульт, в остром и раннем восстановительном периоде.

Целью исследования была оценка эффективности и безопасности терапии препаратом Брейнмакс®, представляющим оригинальную комбинацию двух лекарственных препаратов: этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС) (100 мг/мл) и мeldonium дигидрата (100 мг/мл) в виде раствора для внутривенных и внутримышечных инъекций, у пациентов, перенесших ишемический инсульт, в остром и раннем восстановительном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 60 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет, перенесших первый ишемический инсульт в каротидной или вертебробазилярной системе.

Критерии включения пациентов в исследование:

- Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет включительно на момент подписания формы информированного согласия.
- Время от начала возникновения симптомов острого ишемического инсульта до включения в исследование до 72 ч.
- Перенесшие первый ишемический инсульт в каротидной или вертебробазилярной системе, верифицированный по данным МРТ/КТ головного мозга.
- Отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности до появления симптомов инсульта (пациент был способен выполнять все повседневные обязанности без посторонней помощи).
- Оценка по шкале NIHSS от 3 до 15 баллов (включительно) на момент скрининга.
- Оценка по модифицированной шкале Рэнкина от 3 до 5 баллов (включительно) на момент скрининга.
- Согласие пациента использовать надежные методы контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 3 нед. после его окончания.
- Подписание и датирование пациентом или незаинтересованным свидетелем (при отсутствии физической возможности подписания пациентом) формы информированного согласия.

Критерии не включения пациентов из исследования:

- Время от начала возникновения симптомов острого ишемического инсульта до включения в исследование более 72 ч.
- Повышенная чувствительность к компонентам исследуемого препарата, а также препаратов, содержащих соль янтарной кислоты и витамин В6, сульфитам.
- Наличие противопоказаний или неспособность пациента пройти процедуру КТ/МРТ (установленный кардиостимулятор/нейростимулятор/водитель ритма; протез внутреннего уха, ферромагнитные или электронные имплантаты среднего уха, кровоостанавливающие клипсы, протезы клапанов сердца и любые другие металлодержатели конструкции); ферромагнитные осколки; инсулиновые помпы; ярко выраженная клаустрофобия и др.).
- Наличие любого из следующих нейровизуализационных (КТ/МРТ) признаков: внутричерепное кровоизлияние, геморрагическая трансформация зоны инфаркта мозга, субарахноидальное кровоизлияние, опухоль мозга, артериовенозная мальформация, абсцесс мозга, аневризма церебральных сосудов, отек инфарктной зоны, приводящий к дислокации структур головного мозга (злокачественное течение инфаркта мозга).
- Повторный ишемический инсульт; геморрагический инсульт или инсульт неуточненного характера в анамнезе; черепно-мозговая травма в течение 6 мес. до скрининга.
- Хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге в анамнезе.
- Эпилепсия в анамнезе.
- Выраженные когнитивные нарушения в анамнезе.

- Болезнь Паркинсона.
- Наследственно-дегенеративные заболевания ЦНС в анамнезе.
- Демиелинизирующие заболевания нервной системы в анамнезе.
- Тяжелая или тотальная афазия в анамнезе и/или на момент скрининга.
- Перемежающая хромота в анамнезе.
- Ампутация конечности или повреждение плечевого или тазобедренного сустава в анамнезе; системные заболевания соединительной ткани в анамнезе.
- Остеоартроз III–IV рентгенологической стадии по классификации Kellgren – Lawrence в анамнезе.
- Перенесенный инфаркт миокарда в течение 3 мес. до скрининга.
- Хроническая сердечная недостаточность III–IV степени по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) на момент скрининга.
- Нестабильная стенокардия напряжения на момент скрининга.
- Хроническая обструктивная болезнь легких III–IV стадии в анамнезе.
- Неконтролируемый сахарный диабет в анамнезе.
- Нарушение функции почек (клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Кокрофта – Голта, менее 50 мл/мин) на момент скрининга.
- Нарушение функции печени (АсАТ и/или АлАТ ≥ 2 ВГН и/или общий билирубин $\geq 1,5$ ВГН) на момент скрининга.
- ВИЧ, сифилис, гепатит В и/или С в анамнезе.
- Острые инфекционные заболевания (грипп, ОРВИ и др.) в течение 4 нед. до скрининга.
- Наличие в анамнезе злокачественных новообразований, за исключением пациентов, у которых заболевание не наблюдалось в течение последних 5 лет, пациентов с полностью излеченным базальноклеточным раком кожи или полностью излеченной карциномой in situ.
- Другие тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (любые заболевания или состояния, которые угрожают жизни пациента или ухудшают прогноз пациента, а также делают невозможным его участие в клиническом исследовании).
- Нежелание или неспособность пациента соблюдать процедуры, протокол исследования (по мнению врача-исследователя).
- Беременность или период грудного вскармливания (для женщин).
- Алкоголизм, наркотическая зависимость, злоупотребление психоактивными веществами в анамнезе и/или на момент скрининга.
- Шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное расстройство или другая психическая патология в анамнезе.
- Участие в другом клиническом исследовании в течение 3 мес. до включения в исследование.
- Применение препаратов на основе этилметилгидроксипиридина сукцината или мельдония на протяжении 3 дней подряд и более в течение 2 нед. до начала исследования.
- Отказ пациента от участия в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- Положительный анализ крови на ВИЧ, сифилис, гепатит В и/или С, выявленный в ходе начала исследования.
- Появление в ходе исследования любых заболеваний или состояний, которые ухудшали прогноз пациента, а также делали невозможным дальнейшее участие пациента в клиническом исследовании.
- Необходимость назначения запрещенной сопутствующей терапии (препаратов и/или биологически активных добавок следующих групп: препаратов, содержащих янтарную кислоту и ее соли (реамберин, ремасол, цитофлавин); витамина В6 и/или его производных; антиоксидантов и антигипоксантов; ноотропов).
- Возникновение беременности пациентки.
- Нарушение протокола исследования: ошибочное включение пациента, несоответствующего критериям включения и/или соответствующего критериям невключения; прием препаратов запрещенной терапии; другие нарушения протокола, которые, по мнению врача-исследователя, являлись значительными; отказ пациента от участия в исследовании.
- Другие административные причины.

Исходно все пациенты проходили клиническое обследование, включающее анализ жалоб и анамнеза, оценку общего состояния и неврологического статуса, наличие вредных привычек, измерение артериального давления, ЧСС, роста, веса, расчет индекса массы тела. Для оценки эффективности проводимой нейрореабилитационной терапии использовались следующие методики: модифицированная шкала Рэнкина (mRS), шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS), индекс мобильности «Ривермид» (RMI), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA).

Всем включенным в исследование пациентам был назначен Брейнмакс® в виде раствора для внутривенного и внутримышечного введения: в первые 10 дней терапии – по 5 мл (ЭМГП 500 мг/мельдоний 500 мг) 1 раз в сутки внутривенно капельно; далее в течение 14 дней – по 5 мл (ЭМГП 500 мг/мельдоний 500 мг) 2 раза в сутки внутримышечно (второе введение препарата осуществлялось до 17:00). Таким образом, общая длительность терапии для всех пациентов составила 24 дня. Для всех пациентов оценка состояния была проведена на трех визитах (включение в исследование на 10-й день приема препарата и на 25-й день, сразу после окончания терапии). На всех визитах пациентам было проведено повторное обследование с применением всех методик первого визита. Исследование было выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия). От каждого пациента было получено информированное согласие.

Оценка эффективности терапии осуществлялась по следующим точкам:

1. Первичный критерий эффективности:
 - Средний балл по модифицированной шкале Рэнкина к визитам на 10-й и 25-й день.

2. Вторичные критерии эффективности:

- Частота пациентов, у которых к визитам на 10-й и 25-й день индекс по модифицированной шкале Рэнкина 0–1 балл.
- Динамика суммарного балла по шкале инсульта Национального института здоровья.
- Динамика суммарного балла по индексу мобильности «Ривермид».
- Динамика суммарного балла по Монреальской шкале оценки когнитивных функций.
- Доля пациентов с летальным исходом.

Критерии оценки безопасности:

- Общее количество нежелательных явлений (НЯ), стратифицированных по тяжести и частоте.
- Частота нежелательных реакций.
- Частота серьезных нежелательных явлений, связанных с применением исследуемого препарата/препаратов сравнения.
- Доля пациентов, у которых зарегистрировано как минимум одно НЯ.
- Доля пациентов, прервавших лечение из-за возникновения НЯ.

Учитывая значимое влияние возраста пациента на темпы и полноту восстановления после перенесенного инсульта, все пациенты были разделены на группы среднего и пожилого возраста. В средневозрастную группу, включавшую пациентов в возрасте от 30 до 59 лет включительно, вошло 22 пациента. В группу пациентов пожилого возраста, включавшую пациентов в возрасте от 60 до 80 лет включительно, вошли 37 пациентов.

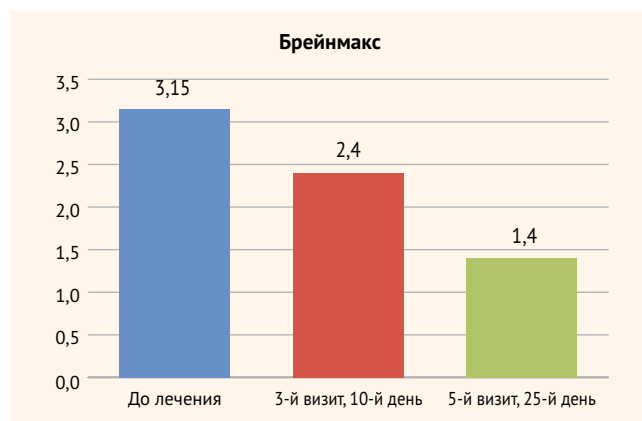
Статистический анализ проводился в соответствии с требованиями ICH 9, Правилами надлежащей клинической практики, утвержденными Евразийской экономической комиссией, и другими применимыми требованиями и законами. База первичных данных была сформирована в программе Excel путем выгрузки из э-ИРК. Для статистического анализа использовалось сертифицированное статистическое программное обеспечение с валидованными алгоритмами для выполнения статистических анализов и надлежащего документального оформления (StatSoft Statistica 10.0., IBM SPSS Statistics 22). Описательная статистика представлялась для всех собранных в ходе исследования показателей эффективности и безопасности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов, получавших препарат Брейнмакс®, составил $61,45 \pm 7,98$ года, рост оказался равным $169,23 \pm 7,60$ см, средний вес тела – $80,85 \pm 10,41$ кг, ИМТ – $28,26 \pm 3,50$ кг/м². Из всех пациентов, включенных в исследование, у 26 (43,33%) имелись сопутствующие заболевания, которые были вне стадии обострения. Наиболее часто встречающимися сопутствующими заболеваниями являлись: артериальная гипертензия (40%), ожирение (6%), сахарный диабет 2-го типа (7,4%), относящиеся к традиционным факторам риска возникновения ишемического инсульта. Все пациенты

● **Рисунок 1.** Суммарная динамика баллов по модифицированной шкале Рэнкина

● **Figure 1.** The overall trend of changes in total scores on the modified Rankin Scale



с сопутствующими заболеваниями получали базовую терапию, включавшую коррекцию всех имеющихся сопутствующих заболеваний.

Следует отметить, что к окончанию терапии было отмечено улучшение общего состояния всех пациентов по сравнению с первым визитом. К концу наблюдения практически у всех включенных в исследование пациентов наблюдалась положительная динамика, которая отразилась в уменьшении средних значений при оценке по модифицированной шкале Рэнкина. Средний балл по модифицированной шкале Рэнкина к 10-му и 25-му дню составил $2,41 \pm 0,85$ и $1,44 \pm 0,91$ балла соответственно ($p < 0,05$) (рис. 1). Было убедительно доказано достоверное снижение нарушений жизнедеятельности более чем в два раза к 25-му дню терапии по сравнению с группами, получавшими монопрепараты. Следует отметить, что в группе пациентов, получавших Брейнмакс®, к 10-му и 25-му дню отмечалось не только выраженное уменьшение суммарного значения балла по модифицированной шкале Рэнкина относительно исходного уровня, но и достоверные различия в доле пациентов, достигших восстановления состояния (0–2 балла по шкале Рэнкина) к 25-му дню.

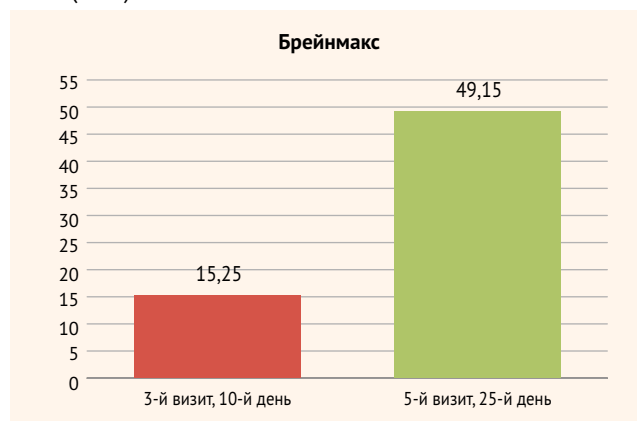
К 10-му дню 0 баллов (отсутствие симптомов) достигли два пациента (3,39%), к 25-му дню – десять пациентов (16,95%), получавших терапию препаратом Брейнмакс.

Одного балла (отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов: способен выполнять все повседневные обязанности) к 10-му дню достигли семь пациентов (11,86%), к 25-му дню – девятнадцать пациентов (32,20%) (рис. 2).

При проведении тестирования по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS) также была выявлена положительная динамика. Так, на фоне терапии препаратом Брейнмакс® отмечалось достоверное снижение в 4 раза к 25-му дню терапии в основной группе пациентов суммарного балла по шкале NIHSS и уменьшение выраженности неврологического дефицита, что свидетельствует об уменьшении степени тяжести инсульта у пациентов на фоне проводимой терапии (рис. 3).

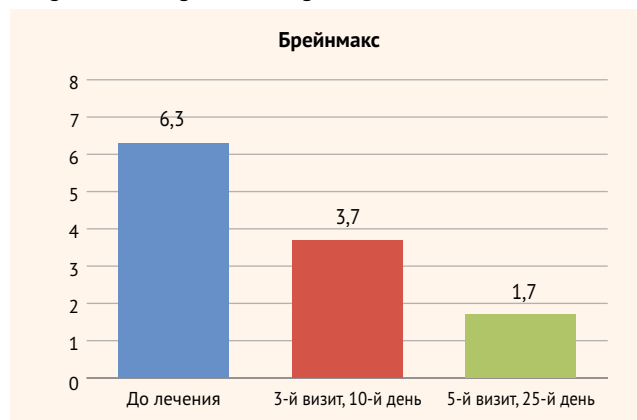
● **Рисунок 2.** Частота пациентов с индексом 0–1 балл по модифицированной шкале Рэнкина

● **Figure 2.** The frequency of patients with a modified Rankin Scale (mRS) score of 0 to 1



● **Рисунок 3.** Динамика среднего суммарного балла по шкале NIHSS

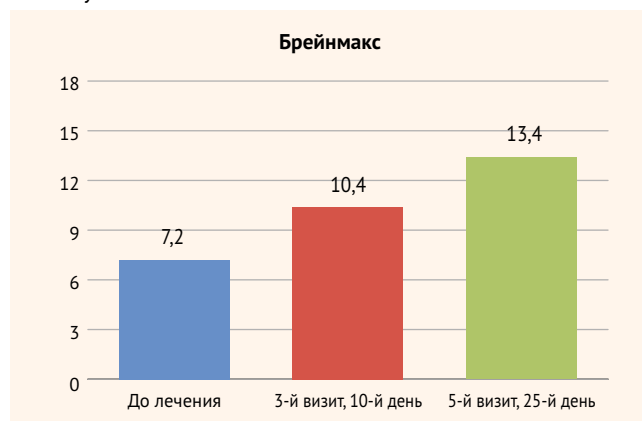
● **Figure 3.** Changes in average total score on the NIHSS scale



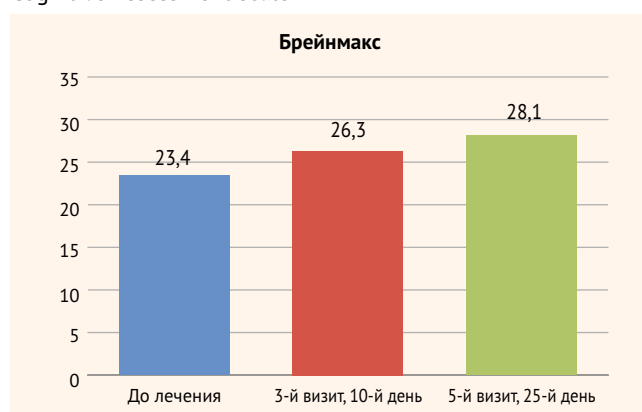
Также к 25-му дню наблюдения отмечалась положительная динамика в отношении суммарного балла по индексу мобильности «Ривермид»: достоверное увеличение уровня мобильности и расширения диапазона навыков самообслуживания на 46% в основной группе, что свидетельствует о высокой клинической эффективности проводимой терапии препаратом Брейнмакс® (рис. 4). При этом подавляющее большинство пациентов отмечали, что у них возникает меньше сложностей с передвижением, самообслуживанием и выполнением повседневных дел к окончанию терапии.

Оценка когнитивных функций у пациентов, перенесших первый ишемический инсульт и получавших терапию препаратом Брейнмакс®, проводилась с помощью МоСА. В результате сравнительного анализа суммарного балла по Монреальской шкале оценки когнитивных функций на визитах с 1-го по 25-й день были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,0229$) (рис. 5). Подробный анализ когнитивных функций по МоСА до и после лечения показал достоверное улучшение (на 20% от исходного уровня) зрительно-конструктивных навыков, запоминания (в т. ч. отсроченного воспроизведения слов), а также достоверное улучшение внимания.

● **Рисунок 4.** Динамика среднего суммарного балла по индексу мобильности «Ривермид»
 ● **Figure 4.** Changes in average total score on the Rivermead Mobility Index



● **Рисунок 5.** Динамика среднего суммарного балла по Монреальской шкале по оценке когнитивных нарушений
 ● **Figure 5.** Changes in average total score on the Montreal Cognitive Assessment scale



Данные дополнительного анализа в подгруппах

Анализ эффективности терапии препаратом Брейнмакс® в средневозрастной группе пациентов продемонстрировал значимое улучшение показателя по модифицированной шкале Рэнкина к 25-му дню наблюдения, которое составило $1,68 \pm 0,95$ балла. Также в группе пациентов среднего возраста на фоне терапии препаратом Брейнмакс® доля участников, достигших к окончанию исследования по модифицированной шкале Рэнкина значений 0–1 балл, составила 40,91%. Далее на основании результата анализа было установлено достоверное различие между визитами в значениях суммарного балла по шкале NIHSS ($p < 0,0001$), что свидетельствует о наличии значимой положительной динамики. Аналогичные данные в динамике были показаны для суммарного балла индекса мобильности «Ривермид» ($p < 0,0001$). Оценка когнитивных функций МоСа на фоне терапии препаратом Брейнмакс® установила значимое различие между первым и последующими визитами ($p < 0,0001$), что свидетельствует о наличии существенного положительного влияния изучаемой терапии на восстановление когнитивных функций.

В группе пациентов пожилого возраста средний балл по модифицированной шкале Рэнкина к 10-му дню

наблюдения составил $2,32 \pm 0,85$, а к 25-му дню – $1,30 \pm 0,88$ балла. Также доля пациентов пожилого возраста, достигших к 25-му дню по модифицированной шкале Рэнкина значений 0–1 балл, составила 54,05%. Следует подчеркнуть, что на основании проведенного анализа можно сказать, что динамика восстановления и достигнутый результат, оцененные по модифицированной шкале Рэнкина, отмечались более выраженные у пациентов в возрасте 60–80 лет, чем у пациентов в возрасте 30–59 лет.

По результатам анализа было также установлено значимое различие между визитами ($p < 0,0001$) в динамике суммарного балла по шкале NIHSS, суммарного балла по индексу мобильности «Ривермид» и суммарного балла по Монреальской шкале оценки когнитивных функций в группе пожилых пациентов на фоне терапии препаратом Брейнмакс®.

Дополнительно была проведена оценка эффективности препарата у пациентов с коморбидными состояниями, особенно негативно влияющими на прогноз восстановления. Так, были выделены для дальнейшего анализа результаты терапии у 24 пациентов с артериальной гипертензией (АГ). В данной группе средний балл по модифицированной шкале Рэнкина к 10-му дню терапии составил $2,29 \pm 1,04$, а к 25-му дню – $1,38 \pm 1,13$ балла. Доля пациентов с АГ, достигших к 10-му дню терапии значения индекса по модифицированной шкале Рэнкина 0–1 балл, составила 20,83%, а к 25-му дню – 50,00%. Таким образом, половина пациентов с АГ к окончанию терапии препаратом Брейнмакс® смогла достигнуть независимости в быту и обходиться без посторонней помощи. Также по результатам анализа было установлено значимое различие между визитами ($p < 0,0001$) в динамике суммарного балла по шкале NIHSS, индексу мобильности «Ривермид» и суммарного балла по Монреальской шкале оценки когнитивных функций в группе пациентов с АГ на фоне терапии препаратом Брейнмакс®.

Результаты анализа безопасности

Следует подчеркнуть, что оценка переносимости и безопасности терапии препаратом Брейнмакс® продемонстрировала низкую частоту нежелательных явлений, связанных с приемом препарата в изучаемых дозах и схеме приема, не повлекших прекращения терапии. Доля пациентов с зарегистрированными случаями НЯ составила 3,33%. Всего у 2 пациентов из группы, получавших препарат Брейнмакс®, отмечалось 4 НЯ. Среди зарегистрированных НЯ у пациентов 50% (2/4) НЯ были легкой степени тяжести, 50% (2/4) НЯ – средней степени тяжести. По оценке врачей-исследователей причинно-следственная связь с терапией исследуемым препаратом была оценена как «не связано» в 75% (3/4) случаев, как «условная» – в 25% (1/4) случаев. Анализ частоты исходов НЯ у пациентов, получавших препарат Брейнмакс®, показал, что в 50% (2/4) случаев отмечалось «выздоровление без последствий», в 50% (2/4) случаев – «стабилизация состояния». Все НЯ носили транзиторный характер и не требовали отмены препарата. Серьезных побочных эффектов ни в одной из групп зафиксировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, у пациентов, получавших препарат Брейнмакс®, к 25-му дню отмечалась значимая положительная динамика в отношении суммарного балла по Монреальской шкале оценки когнитивных функций, что свидетельствует об улучшении когнитивных функций у пациентов на фоне проводимой терапии. Следует отметить, что полученные результаты эффективности нейрореабилитационной терапии с применением препарата Брейнмакс® оказались лучше, чем в исследованиях с подобным дизайном, где применялись отдельные компоненты препарата Брейнмакс®: ЭМПС и мельдоний [7, 9–13]. Полученные результаты демонстрируют эффект дополнения действия двух компонентов комбинированного препарата, что способствует более интенсивному восстановлению утраченных в результате инсульта функций.

Сочетание мельдония и этилметилгидроксипиридина сукцината, объединенных в единой лекарственной форме, приводит к синергическому фармакодинамическому взаимодействию двух компонентов, что повышает нейропротекторную активность лекарственного средства. При применении комбинированного лекарственного препарата Брейнмакс® оказываемый антиамнестический, противогипоксический, антиоксидантный и противоишемический эффект двух действующих веществ превосходит фармакологический эффект каждого из компонентов, применяемых в отдельности. Действие препарата направлено на оптимизацию работы клетки, восстановление процессов доставки кислорода в саму клетку и его потребления даже в условиях вынужденной гипоксии [14].

При проведении оценки переносимости и безопасности терапии препаратом Брейнмакс® можно отметить сопоставимость результатов с полученными ранее в других работах, включавших изучение ЭМПС и мельдония¹ [12, 13].

Принимая во внимание, что препарат Брейнмакс® включает два активных компонента – мельдоний и ЭМГП, обладающие дополнительными системными эффектами, можно ожидать более выраженный потенциал взаимодействия данных молекул на уровне организма² [14]. Мельдоний является конкурентным ингибитором γ -бутиробетанингидроксилазы, что способствует снижению синтеза эндогенного карнитина, а также, влияя на транспортный белок OCTN2 (Organic Carnitine Cation Transporter 2), уменьшает всасывание пищевого карнитина в кишечнике. Таким образом, в основе одного из механизмов действия мельдония лежит уменьшение содержания карнитина в организме, что влечет за собой снижение темпов β -окисления жирных кислот и делает его универсальным регулятором субстратного метаболизма клеток, предотвращая

токсическое повреждение и способствуя более экономному потреблению кислорода в ишемизированных тканях [15]. Также было показано, что мельдоний способен уменьшать выраженность гиперинсулинемии, гипергликемии и повышать активность PPAR- α в клетках печени и миокарда, таким образом, предупреждая развитие многих метаболических нарушений на ранних этапах. Клинические исследования свидетельствуют о целесообразности его использования в составе комплексной терапии у пациентов с инсулинорезистентностью, ожирением и сахарным диабетом 2-го типа [16, 17]. Параллельно с антиишемическим и противотоксическими эффектами мельдоний оказывает целый спектр других полезных эффектов. Так, следствием снижения концентрации карнитина является усиленное образование γ -бутиробетанина, представляющего собой мощный индуктор синтеза оксида азота (NO) – одного из эффективных эндогенных антиоксидантов и эндотелиопротекторов, благодаря чему происходит улучшение микроциркуляции, снижение периферического сосудистого сопротивления, увеличение эластичности мембран эритроцитов и торможение агрегации тромбоцитов. В различных клинических ситуациях, особенно при сочетании коморбидных хронических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и СД2, защитные механизмы, запускаемые мельдонием, повышают сократимость миокарда, обеспечивают увеличение толерантности к физической нагрузке, снижают функциональный класс сердечной недостаточности и урежают частоту приступов стенокардии, что может способствовать повышению качества жизни больных [18]. ЭМГП так же, как и мельдоний, обладает широким фармакологическим спектром действий, реализуемых в основном на нейрональном и сосудисто-тканевом уровнях. Его антиоксидантный, антигипоксический, нейропротективный, ноотропный, кардиопротективный, антиатеросклеротический, антиагрегантный, а также вегетотропный эффекты описаны в экспериментальных и клинических исследованиях [19, 20]. Проведенный анализ хемореактомного моделирования показал, что ЭМГП способен оказывать комплексный нейропротективный эффект, опосредованный прямым воздействием на нейроны, за счет активации ацетилхолинергической и ГАМК-эргической нейротрансмиссии, а также выраженных антиоксидантных и противовоспалительных свойств [21]. Также были подтверждены положительные эффекты, связанные с улучшением течения коморбидных состояний (гипергликемии, гиперкоагуляции, дислипидемии), что свидетельствует о возможном положительном потенцировании действия препаратов, направленных на коррекцию данных заболеваний, наиболее часто сопутствующих развитию цереброваскулярной патологии, в первую очередь метаболических (СД2, инсулинорезистентность, дислипидемия) и ССЗ [19–22]. Проведенные клинические исследования подтвердили достоверный терапевтический эффект ЭМГП в лечении как неврологических расстройств, так и ССЗ и СД2 [22–25]. Таким образом, принимая во внимание изученные данные, можно с большой вероятностью предполагать, что клинические возможности нового препарата Брейнмакс® представляются

¹ Отчет о результатах клинического исследования лекарственного препарата: открытое многоцентровое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата БРЕЙНМАКС®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия), в сравнении с препаратами Мексидол®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения (ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия), и МИЛДРОНАТ®, раствор для внутривенного, внутримышечного и парабубарного введения (АО «Гриндекс», Латвия), у пациентов с ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периоде. Протокол исследования: №МКИ/0320–2 от 06.05.2020 г. Режим доступа: <https://grlsbase.ru/clinical-trials/clintrial/10833>.

² Там же.

гораздо шире, чем только нейрореабилитационная помощь пациентам, и могут быть применены для кардиопротекции, повышения переносимости нагрузок, нормализации эмоционального состояния, повышения работоспособности. С целью обоснования данных предположений требуется планирование и проведение пострегистрационных клинических исследований.

Нейрореабилитация является одним из важнейших направлений помощи больным, перенесшим инсульт. Согласно современным клиническим рекомендациям, нейрореабилитационные мероприятия должны начинаться в первые 24–48 ч от момента развития инсульта при условии стабильного состояния базовых показателей жизнедеятельности пациента и наличия перспективы его восстановления [26, 27]. Нейрореабилитационный цикл включает в себя не только выявление полученных дефектов, постановку цели и формирование индивидуальной программы по проведению мероприятий для восстановления утраченных функций, но и комплексное применение лекарственной терапии, а также оценку эффективности применяемых лечебных методов и уточнение прогноза пациента в отношении трудоспособности [28]. Точное знание механизмов действия различных методов нейрореабилитационной терапии как по отдельности, так и в комплексе позволяет выбрать наиболее эффективные способы устранения нарушений и определяет успешность нейрореабилитации. Кроме этого, нейрореабилитация должна проводиться на фоне дифференцированной медикаментозной терапии с учетом основных нарушений и сопутствующей патологии [28, 29]. Принимая во внимание, что последствия инсульта затрагивают множество различных областей функционирования (моторика, речь, гнозис, глотание, когнитивные нарушения и т. д.), реабилитационный процесс должен быть направлен на максимальную коррекцию различных дефицитов.

В представленном исследовании на фоне терапии препаратом Брейнмакс® показано достоверное уменьшение

выраженности симптомов неврологического дефицита и функциональных нарушений у пациентов, перенесших первый ишемический инсульт в каротидной или вертебробазилярной системе. Так, отмечалось достоверное выраженное улучшение жизнедеятельности, измеренное по модифицированной шкале Рэнкина (восстановление, соответствующее 0–2 баллам), и снижение степени инвалидизации пациентов в раннем восстановительном периоде. На момент окончания терапии препаратом Брейнмакс® неврологический дефицит был достоверно ниже при тестировании по шкале инсульта Национального института здоровья по сравнению с исходным уровнем. Результаты исследования показали эффективность терапии препаратом Брейнмакс® в отношении улучшения состояния когнитивных функций у пациентов с ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде. Улучшения, отмеченные на фоне терапии препаратом Брейнмакс®, свидетельствуют о синергизме действия двух компонентов комбинированного препарата, направленного на снижение выраженности неврологических нарушений, что также нашло подтверждение в проведенном исследовании. Также была показана безопасность курсовой терапии препаратом Брейнмакс® у пациентов с ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах. Результаты исследования свидетельствуют, что Брейнмакс® обладает благоприятным профилем переносимости и безопасности.

ВЫВОДЫ

Таким образом, представленные результаты исследования позволяют рекомендовать применение препарата Брейнмакс® в составе нейрореабилитационной терапии в раннем восстановительном периоде у пациентов, перенесших первый ишемический инсульт в каротидной или вертебробазилярной системе.



Поступила / Received 16.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 03.06.2022

Принята в печать / Accepted 09.06.2022

Список литературы / References

1. Сковцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П., Камкин Е.Г., Бойко Е.Л., Алякин Б.Г. и др. Результаты реализации «Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения в Российской Федерации». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4):5–12. <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118415-12>.
2. Skvortsova V.I., Shetova I.M., Kakorina E.P., Kamkin E.G., Boiko E.L., Alekhan B.G. et al. Results of implementation of a Complex of measures to improve medical care for patients with stroke in the Russian Federation. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(4):5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118415-12>.
3. Котов С.В., Стаховская Л.В. (ред.). *Инсульт*. М.: Медицинское информационное агентство; 2014. 400 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21796145>.
4. Kotov S.V., Stakhovskaya L.V. (eds.). *Stroke*. Moscow: Publishing house "Medical Information Agency"; 2014. 400 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21796145>.
5. Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(5):4–10. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19050574>.
6. Stakhovskaya L.V., Klochikhina O.A., Bogatyreva M.D., Kovalenko V.V. Epidemiology of stroke in the Russian Federation: results of territory's population registry (2009–2010). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(5):4–10. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19050574>.
7. Шкловский В.М. Нейрореабилитация больных с последствиями инсульта и черепно-мозговой травмы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(3–2):75–81. <https://doi.org/10.17116/jnevro20151153275-81>.
8. Shklovsky V.M. Neurorehabilitation of patients after stroke and brain injury. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(3–2):75–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20151153275-81>.
9. Ибрагимов М.Ф., Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В. Современные подходы к реабилитации больных, перенесших инсульт. *Практическая медицина*. 2012;(2):74–79. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17664784>.
10. Ibragimov M.F., Khabirov F.A., Khaybullin T.I., Granatov E.V. Modern approaches to rehabilitation of stroke patients. *Practical Medicine*. 2012;(2):74–79. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17664784>.
11. Боголепова А.Н., Левин О.С. Когнитивная реабилитация пациентов с очаговым поражением головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(4):115–122. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012004115>.

- Bogolepova A.N., Levin O.S. Cognitive rehabilitation of patients with focal brain damage. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(4): 115–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120041115>.
7. Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Малиюкова Н.Г. Возможность повышения эффективности ранней комплексной реабилитации у пациентов с постинсультной афазией. *Врач*. 2018;29(6):39–44. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-06-08>.
- Shishkova V., Zotova L., Malyukova N. The possibility of enhancing the efficiency of early comprehensive rehabilitation in patients with poststroke aphasia. *Vrach*. 2018;29(6):39–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-06-08>.
8. Шишкова В.Н. Новые возможности оценки эффективности вторичной профилактики ишемического инсульта в терапевтической практике. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):43–47. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.2.190216>.
- Shishkova V.N. New opportunities of evaluation of ischemic stroke secondary prophylaxis effectiveness in therapeutic practice. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):43–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.2.190216>.
9. Шишкова В.Н., Ременник А.Ю., Керимова Е.И., Зотова Л.И., Малиюкова Н.Г. Перспективы применения медикаментозной терапии в нейрореабилитации. *Consilium Medicum*. 2020;22(2):24–28. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95187>.
- Shishkova V.N., Remennik A.Yu., Kerimova E.I., Zotova L.I., Maliukova N.G. Perspectives of pharmacological therapy use in neurorehabilitation. *Consilium Medicum*. 2020;22(2):24–28. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95187>.
10. Шишкова В.Н. Современные возможности нейрореабилитации: перспективы медикаментозной поддержки в разные периоды восстановления. *Нервные болезни*. 2020(2):75–79. <https://doi.org/10.24411/2226-0757-2020-12183>.
- Shishkova V.N. Modern possibilities of neurorehabilitation: prospects of drug support in different periods of recovery. *Nervous Diseases*. 2020;22(2):75–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2226-0757-2020-12183>.
11. Шишкова В.Н. Нейропротекция у пациентов с артериальной гипертонией: минимизация неблагоприятного прогноза. *Терапевтический архив*. 2014;86(8):113–118. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22603326>.
- Shishkova V.N. Neuroprotection in hypertensive patients: Minimization of poor prognosis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(8):113–118. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22603326>.
12. Максимов М.Ю., Танащян М.М., Федорова Т.Н., Гурьянова О.Е. Опыт применения Милдроната при ишемическом инсульте. *Medica Mente*. 2019;5(1):22–27. Режим доступа: <https://www.neurology.ru/sites/default/files/assets/documents/2019/05/medika-mente-2019-1-22-27.pdf?download=1>.
- Maksimov M.Yu., Tanashyan M.M., Fedorova T.N., Guryanova O.E. Experience with Mildronate in ischemic stroke. *Medica Mente*. 2019;5(1):22–27. (In Russ.) Available at: <https://www.neurology.ru/sites/default/files/assets/documents/2019/05/medika-mente-2019-1-22-27.pdf?download=1>.
13. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В., Агафийна А.С., Голиков К.В. 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. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>.
- Stakhovskaya L.V., Shamalov N.A., Khasanova D.R., Melnikova E.V., Agafiina A.S., Golikov K.V. 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 early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(3–2):55–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>.
14. Данилов А.Н., Данилов А.В. Возможности повышения эффективности нейропротективной терапии у пациентов с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями, когнитивными нарушениями и астеническим синдромом различной этиологии: резолюция совета экспертов. *РМЖ*. 2022;4(4):51–54. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Vozmoghnosti_povysheniya_effektivnosti_neyroprotektivnoy_terapii_upacientov_sostryymi_i_hronicheskimi_cerebrovaskulyarnymi_zabolevaniyami_kognitivnymi_narusheniyami_astenicheskimi_sindromom_razlichnoy_etiologii_rezolyuciya_soveta_expertov.
- Danilov A.N., Danilov A.B. Possibilities of improving the efficacy of neuroprotective therapy in patients with acute and chronic cerebrovascular diseases, cognitive disorders and asthenic syndrome of various etiologies: Expert Committee resolution. *RMJ*. 2022;4(4):51–54. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Vozmoghnosti_povysheniya_effektivnosti_neyroprotektivnoy_terapii_upacientov_sostryymi_i_hronicheskimi_cerebrovaskulyarnymi_zabolevaniyami_kognitivnymi_narusheniyami_astenicheskimi_sindromom_razlichnoy_etiologii_rezolyuciya_soveta_expertov.
15. Paul S., Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies. *Exp Neurol*. 2021;335:113518. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113518>.
16. Jaudzems K., Kuka J., Gutsaits A., Zinovjevs K., Kalvinsh I., Liepinsh E. et al. Inhibition of carnitine acetyltransferase by mildronate, a regulator of energy metabolism. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2009;24(6):1269–1275. <https://doi.org/10.3109/14756360902829527>.
17. Шишкова В.Н. Коморбидность и полипрагмазия: фокус на цитопroteкцию. *Consilium Medicum*. 2016;18(12):73–79. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28943734>.
- Shishkova V.N. Comorbidity and polypharmacy: focus on cytoprotection. *Consilium Medicum*. 2016;18(12):73–79. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28943734>.
18. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В., Поletaева Л.В., Дудченко Т.П. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса. *Российский кардиологический журнал*. 2010(2):45–51. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13755431>.
- Statsenko M.E., Turkina S.V., Belenkova S.V., Poletaeva L.V., Dudchenko G.P. Effects of mildronate, as a part of combined heart failure therapy, on carbohydrate and lipid metabolism and oxidative stress parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Russian Journal of Cardiology*. 2010(2):45–51. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13755431>.
19. Громова О.А., Торшин И.Ю., Федотова Л.Э. Геронтоинформационный анализ свойств молекулы мексидола. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(4):46–54. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-46-54>.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Fedotova L.E. Geriatric information analysis of the molecular properties of mexidole. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2017;9(4):46–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-46-54>.
20. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(12):86–90. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18726489>.
- Voronina T.A. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(12):86–90. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18726489>.
21. Торшин И.Ю., Громова О.А., Сардарян И.С., Федотова Л.Э. Сравнительный хемореактивный анализ мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(1–2):75–83. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171275-84>.
- Torshin I.Yu., Gromova O.A., Sardaryan I.S., Fedotova L.E. A comparative chemoreactome analysis of mexidol. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(1–2):75–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171275-84>.
22. Бойцов С.А., Пирадов М.А., Танащян М.М., Вознюк И.А., Езов М.В., Ощепкова Е.В. и др. Актуальные вопросы адекватного контроля дислипидемий в профилактике острых и повторных нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(5):7–10. <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220517>.
- Boytsov S.A., Piradov M.A., Tanashyan M.M., Voznyuk I.A., Ezhov M.V., Oshchepkova E.V. et al. Topical issues of adequate control of dyslipidemia in the prevention of acute and recurrent cerebral circulatory disorders of ischemic type. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(5):7–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220517>.
23. Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(11):21–26. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18256254>.
- Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Antonova K.V., Kononov R.N. Chronic cerebrovascular diseases and metabolic syndrome: approaches to pathogenic therapy of cognitive dysfunction. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(9):106–110. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18256254>.
24. Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Долгова Н.А., Чипова Д.Т. Оптимизация липидснижающей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(2):42–45. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161162142-45>.
- Shchepankevich L.A., Nikolaev Yu.A., Dolgova N.A., Chipova D.T. Optimization of hypolipidemic therapy in patients with ischemic stroke and diabetes mellitus. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(2):42–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20161162142-45>.
25. Var S.R., Shetty A.V., Grande A.W., Low W.C., Cheeran M.C. Microglia and Macrophages in Neuroprotection, Neurogenesis, and Emerging Therapies for Stroke. *Cells*. 2021;10(12):3555. <https://doi.org/10.3390/cells10123555>.

26. Safouris A., Magoufis G., Tsvigoulis G. Emerging agents for the treatment and prevention of stroke: progress in clinical trials. *Expert opinion on investigational drugs*. 2021;30(10):1025–1035. <https://doi.org/10.1080/13543784.2021.1985463>.
27. Haupt M., Gerner S.T., Bähr M., Doeppner T.R. Quest for Quality in Translational Stroke Research – A New Dawn for Neuroprotection? *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(10):5381. <https://doi.org/10.3390/ijms23105381>.
28. Kaushik P., Ali M., Salman M., Tabassum H., Parvez S. Harnessing the mitochondrial integrity for neuroprotection: Therapeutic role of piperine against experimental ischemic stroke. *Neurochemistry International*. 2021;149:105138. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105138>.
29. Zhu T., Wang L., Wang L.P., Wan Q. Therapeutic targets of neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke: Applications for natural compounds from medicinal herbs. *Biomed Pharmacother*. 2022;148:112719. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112719>.

Информация об авторах:

Шишкова Вероника Николаевна, д.м.н., руководитель отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3; доцент кафедры поликлинической терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; veronika-1306@mail.ru

Капустина Людмила Анатольевна, к.м.н., научный сотрудник отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3; mila.kapustina.68@mail.ru

Имамгаязова Камилла Эльдаровна, младший научный сотрудник отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3; pde@gnicpm.ru

Information about the authors:

Veronika N. Shishkova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Prevention of Cognitive and Psychoemotional Disorders, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Bldg. 3, Petroverigsky Lane, Moscow, 129110, Russia; Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; veronika-1306@mail.ru

Lyudmila A. Kapustina, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Prevention of Cognitive and Psychoemotional Disorders, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Bldg. 3, Petroverigsky Lane, Moscow, 129110, Russia; mila.kapustina.68@mail.ru

Kamilla E. Imamgayazova, Junior Researcher of the Department of Prevention of Cognitive and Psychoemotional Disorders, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Bldg. 3, Petroverigsky Lane, Moscow, 129110, Russia; pde@gnicpm.ru