

Сложности и перспективы рациональной терапии ишемических инсультов

С.А. Живолупов[✉], <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>, peroslava@yandex.ru

И.Н. Самарцев, <https://orcid.org/0000-0002-7659-9756>, alpinaigor@mail.ru

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Несмотря на значительный прогресс медицинских технологий, многие актуальные вопросы неврологии остаются нерешенными. Среди них острые нарушения мозгового кровообращения (инсульты), которые продолжают оставаться одной из важнейших медико-социальных проблем современного мира, так как показатели заболеваемости, смертности и инвалидизации, вызванных ими, неуклонно растут. Рост заболеваемости инсультами на 70% за последние 30 лет отражает несовершенство современных медицинских стратегий первичной профилактики инсультов и мероприятий по их реализации среди населения, что диктует необходимость пересмотра сложившихся представлений об этиологии, патогенетических механизмах и терапевтических подходах к ведению пациентов с цереброваскулярной патологией. В статье представлена классификация инсультов, критический анализ сосудистых факторов риска (в частности, появление новых, таких как острая коронавирусная инфекция COVID-19), основные элементы ишемического каскада, патоморфологические и патофизиологические последствия ишемического инсульта. Изложены поражения центральной нервной системы (некроз и апоптоз нейронов, диашиз в зоне полутени), современные теоретические (мишени лекарственного воздействия) и практические (терапевтическое окно) аспекты терапии и профилактики острых нарушений мозгового кровообращения. Показано место и значение применения нейротекторных препаратов в комплексной терапии пациентов с острой и хронической цереброваскулярной патологией. Особое внимание сосредоточено на нейрометаболических препаратах с мультимодальным механизмом действия, которые не только защищают цитоскелет нейронов, но и повышают толерантность тканей головного мозга к гипоксии.

Ключевые слова: инсульт, цереброваскулярная патология, ишемический каскад, неврологический дефицит, профилактика, нейротекторная, нейрометаболические препараты

Для цитирования: Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Сложности и перспективы рациональной терапии ишемических инсультов. *Медицинский совет*. 2022;16(21):29–34. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-1>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Difficulties and prospects of rational therapy of ischemic strokes

Sergey A. Zhivolupov[✉], <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>, peroslava@yandex.ru

Igor N. Samartsev, <https://orcid.org/0000-0002-7659-9756>, alpinaigor@mail.ru

Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Despite significant progress in medical technology, many topical issues in neurology remain unresolved; among the latter, acute cerebrovascular accidents (strokes) continue to be one of the most important medical and social problems of the modern world, since their rates of morbidity, mortality and disability are steadily growing. The increase in the incidence of strokes over the past 30 years by 70% reflects the imperfection of modern medical strategies for the primary prevention of stroke and measures for their implementation among the population, which dictates the need to revise the prevailing ideas about the etiology, pathogenetic mechanisms and therapeutic approaches to managing patients with cerebrovascular pathology. The article presents a classification of strokes, a critical analysis of vascular risk factors (in particular, the emergence of new ones, such as acute coronavirus infection COVID-19), fundamental elements of the ischemic cascade, pathomorphological and pathophysiological consequences of ischemic damage to the central nervous system (necrosis and apoptosis of neurons, diaschisis in the penumbra zone), current theoretical (targets of drug exposure) and practical (therapeutic window) aspects of therapy and prevention of acute cerebrovascular accidents are outlined. The place and importance of the use of neuroprotective drugs in the combined therapy of patients with acute and chronic cerebrovascular pathology has been demonstrated. Particular attention is focused on neurometabolic drugs with a multimodal mechanism of action, which not only protect the neuronal cytoskeleton, but also increase the tolerance of brain tissue to hypoxia.

Keywords: stroke, cerebrovascular pathology, ischemic cascade, neurological deficit, therapy, prevention, neuroprotection, neurometabolic drugs

For citation: Zhivolupov S.A., Samartsev I.N. Difficulties and prospects of rational therapy of ischemic strokes. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(21):29–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-1>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Современная неврология, несмотря на значительные успехи в поисках мишеней терапевтических воздействий, до сих пор недостаточно готова к решению ключевых вопросов об увеличении продолжительности и улучшении качества жизни человеческой популяции. Самый неудобный среди них – профилактика и лечение церебральных инсультов (ЦИ), являющихся важнейшей медико-социальной проблемой, поскольку неуклонно растут показатели заболеваемости, смертности и инвалидности, вызванных ими, практически во всех странах мира. В частности, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 1990 по 2019 г. частота встречаемости инсультов увеличилась на 70%, кроме того, отмечается их омоложение [1]. При этом только 10–20% пациентов возвращаются к трудовой деятельности после реабилитации, 20–43% нуждаются в постоянном постороннем уходе, у 33–48% наблюдается гемипарез, а у 18–27% – речевые нарушения [2]. Общеизвестно, что ЦИ, как правило, развивается в рамках различных патогенетических форм цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), являясь определенной стадией болезни – промежуточной или завершающей [3, 4].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНСУЛЬТОВ

В связи с этим систематизация клинических и экспериментальных исследований по лечению ЦИ приобретает особую актуальность, поскольку очевидно, что рациональная терапия пациентов указанного профиля должна осуществляться не столько на эмпирическом опыте, сколько на основе результатов фундаментальных исследований причинных факторов (факторов риска (ФР)) развития ЦВЗ и стандартных механизмов повреждения нервной ткани в условиях острой ишемии [5–7]. Согласно данным ВОЗ, идентифицировано свыше 300 ФР, ассоциированных с ЦИ: модифицируемые ФР (артериальная гипертензия (АГ), церебральный атеросклероз, табакокурение, гиподинамия, метаболический синдром, нерациональная диета, сахарный диабет, хронический стресс, злоупотребление алкоголем), немодифицируемые ФР (возраст, наследственность, национальность, пол) и новые ФР (гипергомоцистеинемия, аутоиммунные васкулиты, коагулопатии, коронавирусная инфекция) [1, 8].

Особенностью современного паттерна ФР ЦВЗ (инсульта) в популяции является существенное омоложение АГ и атеросклероза, употребление наркотических веществ, в основном кокаина, вызывающих продолжительный вазоспазм сосудов мозга, церебральный васкулит, повышение прокоагулянтной активности крови, кардиоэмболию, АГ [1]. При этом около 75% пациентов, перенесших кокаин-индуцированный ЦИ, не имели в анамнезе каких-либо ФР [9].

Кроме того, установлено, что в процентном соотношении у женщин ЦИ диагностируются значительно чаще, чем у мужчин: во всем мире ЦИ является третьей причи-

ной смертности среди женщин и пятой среди мужчин [1]. Наиболее очевидное половое различие касается частоты развития у женщин особого клинического варианта инсульта – церебрального венозного тромбоза (ЦВТ): более 70% всех случаев ЦВТ приходится на женщин, что связано с использованием оральных контрацептивов (ОК) и беременностью, в особенности при наличии сопутствующей патологии протромботических факторов крови, таких как мутация гена протромбина. В целом риск развития ЦИ у женщин, использующих ОК, в 1,4–2 раза выше, чем у женщин, не принимающих их. Кроме того, риск значительно повышается при наличии сопутствующих классических ФР – АГ, ожирения, сахарного диабета, гиперхолестеринемии, курения [10].

Патогенное действие ФР на головной мозг определяется не только степенью их выраженности, но и толерантностью мозговой ткани к гипоксии, компенсаторными возможностями мозгового кровотока, фоновым состоянием метаболизма мозга. Несмотря на достаточную изученность патофизиологических закономерностей острой церебральной ишемии (глутаматная эксайтотоксичность с накоплением внутриклеточного Ca^{2+} , повышение синтеза оксида азота и формирование оксидантного стресса, развитие локальной воспалительной реакции, внутримозговые микроциркуляторные нарушения и диализ, вызывающие некроз и (или) апоптоз нейронов и клеток нейроглии), механизмы дестабилизации обменных процессов в мозговой ткани и ауторегуляции церебральной гемоперфузии в условиях либо внезапного уменьшения просвета сосуда (тромбоз, эмболия), либо повреждения целостности сосудистой стенки пока находятся в стадии интенсивного клинического и экспериментального изучения [11, 12].

В связи с этим очевидна потенциальная обратимость церебральной ишемии, что является основанием для необходимости проведения неотложных лечебных мероприятий по стабилизации мозгового кровотока и защите нейронов и нейроглии от ишемического поражения в зоне пенумбры в условиях острого нарушения мозгового кровообращения [12, 13].

Разнообразие ФР и патофизиологических механизмов повреждения мозговой ткани при острой сосудистой катастрофе приводит к формированию различных патогенетических форм ЦИ; по классификации TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) это пять патогенетических подтипов ишемического инсульта (ИИ):

- атеротромбоэмболический;
- кардиоэмболический;
- вследствие окклюзии мелкого сосуда (лакунарный);
- другой установленной этиологии;
- неустановленной этиологии [14].

РАЦИОНАЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ-МОДИФИЦИРУЮЩАЯ КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ

Современная медицинская стратегия при лечении пациентов в остром периоде ИИ направлена на коррекцию гипоперфузии в ишемизированной зоне головного

мозга с помощью системного (селективного) тромболиза или эндоваскулярных вмешательств; поскольку при этом возможность благоприятного исхода с минимальным неврологическим дефицитом или его полным отсутствием через 3 мес. увеличивается на 30–50% [15]. Однако по данным ВОЗ вышеуказанные методики используются в мировой практике лишь у 7,3 и 1,9% пациентов соответственно [1].

Кроме этого, базовой терапией пациентов данной категории считается назначение антиагрегантных средств и антикоагулянтов, что уменьшает риск серьезных сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, ИИ, сосудистая смерть) на 25% у пациентов, ранее перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА). При этом антикоагулянты необходимо назначать с осторожностью не раньше 2–14-го дня от дебюта ИИ и после выполнения магнитно-резонансной томографии для исключения геморрагической трансформации и отека головного мозга [13, 16]. После ИИ или ТИА рекомендуется снижать артериальное давление с помощью диуретиков и (или) ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с учетом индивидуальной переносимости выбранной терапии (уровень доказательности I) [13].

Однако универсальным и обязательным компонентом комбинированного лечения всех подтипов ИИ в отечественной неврологии считается нейропротекторная терапия. Это обусловлено тем, что нейропротекторы прерывают клеточные, биохимические и метаболические процессы, которые приводят к повреждению мозговой ткани во время ишемии, при этом лишены большинства ограничений, связанных с временным фактором применения (параметры терапевтического окна), тяжестью состояния пациентов, и могут быть использованы на любом этапе после инсульта [4, 7, 17]. Поскольку комплекс патофизиологических и патоморфологических процессов, происходящих в мозговой ткани на фоне острой ишемии, имеет временную и пространственную конфигурацию, нейропротекцию условно разделяют на первичную, направленную на прерывание глутамат-кальциевого биохимического каскада (быстрые реакции, разворачивающиеся в первые минуты и часы после ИИ и способствующие формированию очагового некроза), и вторичную, обеспечивающую прерывание отсроченных механизмов клеточной гибели (апоптоза) [18, 19].

В связи с этим нейропротекция в настоящее время рассматривается как неотъемлемый кластер комбинированной терапии пациентов с ИИ не только в нашей стране, но и за рубежом независимо от выбранной стратегии лечения, в том числе с применением системного или селективного тромболиза или эндоваскулярных вмешательств. Проведены крупные рандомизированные клинические исследования, посвященные изучению эффективности некоторых нейропротекторов (церебролизина – CASTA, цитиколина – ICTUS, альбумина – ALIAS 2, актовегина – «Артемид») [12, 20].

С учетом многообразия механизмов ишемического повреждения мозговой ткани к нейропротекторам относят вазоактивные препараты, антиоксиданты и антиги-

поксанта, нейропептиды и стимуляторы адаптивной нейропластичности (брейнмакс, магния сульфат, церебролизин, целлекс, актовегин, холинергические и антихолинэстеразные средства) [20–22]. Применение вышеуказанных лекарственных средств создает возможность для решения двух принципиальных клинических задач: увеличение периода терапевтического окна для проведения активной реперфузии и торможение каскада патологических процессов, инициирующих отсроченную гибель нервных клеток (апоптоз и некроз) [23–25].

Однако идеальная нейропротективная терапия должна быть направлена на результирующий эффект компонентов ишемического каскада при ИИ – повреждение структуры (цитоскелета) нейронов и нейроглии в зоне пенумбры, что осуществимо посредством применения нейропептидов. Одним из перспективных препаратов данной категории является Целлекс, представляющий собой тканеспецифичный белково-пептидный комплекс фетальной ткани сельскохозяйственных животных. В состав препарата входит более 1200 сигнальных белков и регуляторных пептидов, включая факторы роста и дифференцировки нервных клеток и сосудов, благодаря чему осуществляется как первичное, так и вторичное нейропротективное действие данного препарата: снижается избыток возбуждающих аминокислот, стимулируется конкурентное ингибирование сигналов к апоптозу, которое приводит к сохранению нейронов и глии в зоне пенумбры, торможению местной воспалительной реакции и уменьшению отека. Такой мультимодальный эффект создает предпосылки для нормализации белкового синтеза, восстановления баланса нейротрансмиттеров, активации процессов синаптогенеза, восстановления сигналов аутофагии, угнетения иммуногенной цитотоксичности макрофагов [2, 26].

Способность препарата уменьшать выраженность повреждения нейрональных сетей в зоне пенумбры, а также стимулировать процессы физиологической и репаративной регенерации, что повышает выживаемость животных в раннем послеоперационном периоде даже после двусторонней необратимой перевязки общих сонных артерий (модель неполной глобальной ишемии головного мозга), продемонстрирована в ряде экспериментальных работ [20].

Оценка терапевтической эффективности и переносимости препарата Целлекс при лечении пациентов с мозговым инсультом (146 пациентов с ИИ и 32 – с геморрагическим инсультом) проводилась в РФ в рамках многоцентрового сравнительного открытого клинического исследования на базе 6 российских клинических центров. В результате 4-недельной терапии в группе пациентов, получавших Целлекс, отмечались достоверно лучшие исходы с регрессом двигательных, зрительных, речевых и чувствительных расстройств при хорошем профиле безопасности и переносимости препарата [2].

В другом двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании (TSEL-IV-2013) оценка эффективности и безопасности Целлекса при ИИ проводилась на 480 пациентах в 8 крупных российских

клиниках. Основной группе пациентов в дополнение к проводимой стандартной терапии инсульта в течение 10 дней подкожно вводился препарат Целлекс по 0,1 мг (1 мл) 1 раз в сутки (в утренние или дневные часы) начиная с первого дня включения пациента в исследование; в контрольной группе пациентов в дополнение к проводимой терапии пациентам подкожно вводился 1,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида 1 раз в сутки в течение 10 дней [2].

Применение препарата Целлекс в остром периоде ИИ достоверно приводило к уменьшению доли пациентов с прогрессированием неврологической симптоматики к концу острого периода заболевания. В частности, при оценке динамики двигательных и речевых нарушений по соответствующим разделам шкалы NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale – Шкала инсульта национальных институтов здоровья США) была продемонстрирована тенденция к их уменьшению на фоне терапии Целлексом в сравнении с плацебо, достигающая статистической значимости в подгруппе пациентов с тяжелым инсультом. Кроме этого, была продемонстрирована тенденция к уменьшению когнитивных нарушений у пациентов основной группы по сравнению с контрольной по Монреальской когнитивной шкале (MoCA-тест) и Краткой шкале оценки психического статуса. При этом было установлено, что за 10-дневный курс применения препарата Целлекс в остром периоде инсульта у всех пациентов независимо от степени тяжести инсульта и локализации сосудистого поражения головного мозга нежелательных явлений не отмечалось [27].

В других одноцентровых исследованиях было продемонстрировано эффективное влияние препарата Целлекс на фоне базисной терапии на улучшение двигательных и когнитивных функций, что позволяет сократить сроки госпитализации [28–30]. По данным Г.Н. Бельской и др. (2018), использование Целлекса в составе комплексной терапии ИИ с применением тромболизиса позволило значительно уменьшить неврологический дефицит (по шкале NIHSS) и увеличить повседневную активность (по индексу Бартел и модифицированной шкале Рэнкина) по сравнению со стандартной терапией острых нарушений мозгового кровообращения у пациентов с постинсультными речевыми расстройствами [28].

В работе Д.А. Назаренко и Е.Н. Лутченко применение препарата Целлекс в остром периоде ИИ в вертебрально-базиллярной системе с развитием дисфагии повышало вероятность восстановления функции глотания и снижало степень инвалидизации пациентов [31]. В исследовании В.В. Ковальчука и др. применение Целлекса способствовало улучшению у пациентов ($n = 230$) психоэмоционального состояния, что привело к повышению эффективности комплексной реабилитации пациентов, перенесших инсульт [16].

Положительное влияние Целлекса при лечении пациентов в остром периоде инсульта открывает перспективы для его применения в ургентной сосудистой неврологии уже на первом этапе реабилитации, особенно с учетом его фармакоэкономической эффективности [32]. В пилот-

ном исследовании Д.Р. Хасановой и др. [33] оценивалось влияние препарата Целлекс на динамику регресса неврологического дефицита в остром периоде ИИ у 40 пациентов с двигательными и афатическими нарушениями. Всем пациентам проводили стандартную медикаментозную терапию, включая базисную и антитромботическую, раннюю нейрореабилитацию, а также вводили 10,0 мл 25% раствора магния сульфата внутривенно капельно 2 раза в сутки.

Пациентам основной группы, помимо перечисленных медикаментозных и немедикаментозных мероприятий, вводился препарат Целлекс подкожно в дозе 0,1 мг 1 раз в сутки на протяжении 10 дней с первого часа от момента госпитализации. Комплексная терапия способствовала частичному регрессу неврологического дефицита в обеих группах пациентов к 10-му дню лечения, однако были выявлены различия между ними: в основной уменьшение показателя по NIHSS составило в среднем 46%, а в группе сравнения – только 35%, причем статистически менее значимое, чем в основной группе ($p < 0,05$).

Обобщая результаты вышеприведенных исследований, следует отметить отчетливый положительный терапевтический эффект Целлекса как одного из представителей нейрометаболических лекарственных средств при использовании в составе комплексной терапии пациентов с мозговым инсультом. При этом на сегодняшний день отсутствуют данные о непереносимости Целлекса или наличии у этого препарата значимых побочных эффектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, многообразие и взаимосвязь ФР, вызывающих прогрессирование ЦВЗ вплоть до развития ЦИ, делают стратегию лечения, первичной и вторичной профилактики инсультов очень сложной. Формирование принципиальных компонентов рациональной терапии пострадавших с ЦИ напрямую связано с современными представлениями о механизмах повреждающего действия острой церебральной ишемии, а последовательность встающих перед врачом задач определяется типом (ишемический или геморрагический), тяжестью ЦИ и стадией заболевания.

Если консервативное (тромболизис) или оперативное (эндоваскулярные вмешательства) восстановление церебральной гемодинамики (реперфузия) ограничивается 3–6 ч (окно терапевтических возможностей), то нейропротекция как принципиальный элемент терапии пациентов данного профиля, с одной стороны, не имеет столь жесткого временного ограничения, а с другой – может расширить терапевтическое окно [17]. Важно отметить, что нейропротекторная терапия ИИ – это не только назначение реликтовых лекарственных средств, к которым относятся ноотропные препараты (пирацетам). Современное осмысление патогенеза ИИ требует обязательного назначения пациентам рассматриваемого профиля длительными курсами (для повышения толерантности жизненно важных тканей: миокард, вещество мозга

к гипоксии) лекарственных средств с преимущественным метаболическим эффектом (например, Целлекс), способных укрепить нейрональный цитоскелет и повысить концентрацию и активность мозговых нейротрофических факторов.

При таком системном подходе рациональное лечение, первичная и вторичная профилактика ЦИ должны включать не только средства агрессивной коррекции ФР, но и нейропротекторы, особенно влияющие на метаболизм нервной ткани и способные увеличивать выживаемость нейронов и нейроглии. Данная парадигма подразуме-

вает необходимость и целесообразность включения препарата Целлекс в комплексную терапию при реабилитации пациентов с ЦИ, а также его применение при ЦВЗ для предупреждения развития острого нарушения мозгового кровообращения. Тем не менее для изучения всех возможных механизмов терапевтической эффективности данного препарата необходимо проводить дальнейшие исследования.



Поступила / Received 15.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 04.10.2022

Принята в печать / Accepted 10.10.2022

Список литературы / References

- GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795–820. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00252-0).
- Пизова Н.В., Соколов М.А., Измайлов И.А. Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения: результаты российского многоцентрового сравнительного открытого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(5):22–26. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-ipsikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/5/031997-7298201454>. Pizova N.V., Sokolov M.A., Izmaylov I.A. Cellex in the treatment of patients with acute disturbance of cerebral blood circulation: results of a multicenter comparative open clinical trial. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014;114(5):22–26. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-ipsikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/5/031997-7298201454>.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга.* М.: Медицина; 2001. 328 с. Gusev E.I., Skvortsova V.I. *Cerebral ischemia.* Moscow: Meditsina; 2001. 328 p. (In Russ.)
- Литвиненко И.В., Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Кравчук А.Ю., Воробьева М.Н., Яковлев Е.В., Бутакова Ю.С. Холинергический профиль как мишень рациональной терапии заболеваний и травм центральной нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(2):31–38. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012002131>. Litvinenko I.V., Zhivolupov S.A., Samartsev I.N., Kravchuk A.Yu., Vorobyeva M.N., Yakovlev E.V., Butakova Yu.S. Cholinergic profile as a target of rational therapy of central nervous system diseases and injuries. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(2):31–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012002131>.
- Wolff T, Miller T, Ko S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;150(6):405–410. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-6-200903170-00009>.
- Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А. Первичная профилактика инсульта. *Медицина.* 2006;(2):72–77. Skvortsova V.I., Chazova I.E., Stakhovskaya L.V., Pryanikova N.A. Primary prevention of stroke. *Medicine.* 2006;(2):72–77. (In Russ.)
- Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Оксидантный стресс и основные направления нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения. *Неврологический журнал.* 2007;(4):4–8. Режим доступа: <https://www.medlit.ru/j/nev/nj070404.htm>. Suslina Z.A., Maksimova M.Yu., Fedorova T.N. Oxidative stress and the main directions of neuroprotection in cerebrovascular accidents. *Nevrologicheskii Zhurnal.* 2007;(4):4–8. (In Russ.) Available at: <https://www.medlit.ru/j/nev/nj070404.htm>.
- Amarencu P, Lavallée P, Touboul PJ. Stroke prevention, blood cholesterol, and statins. *Lancet Neurol.* 2004;3(5):271–278. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00734-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00734-3).
- Bhattacharya P, Taraman S, Shankar L, Chaturvedi S, Madhavan R. Clinical profiles, complications, and disability in cocaine-related ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011;20(5):443–449. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.02.017>.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324(7329):71–86. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71>.
- Schnohr P, Lange P, Scharling H, Jensen J.S. Long-term physical activity in leisure time and mortality from coronary heart disease, stroke, respiratory diseases, and cancer. The Copenhagen City Heart Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(2):173–179. <https://doi.org/10.1097/01.hjr.0000198923.80555.b7>.
- Guekht A., Skoog I., Edmundson S., Zakharov V., Korczyn A.D. ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin): A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment. *Stroke.* 2017;48(5):1262–1270. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014321>.
- Derdeyn C.P. Mechanisms of ischemic stroke secondary to large artery atherosclerotic disease. *Neuroimaging Clin N Am.* 2007;17(3):303–311. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2007.03.001>.
- Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н. *Ишемия мозга (нейропротективная терапия, дифференцированный подход).* СПб.: Военно-медицинская академия; 2002. 76 с. (In Russ.) Odinak M.M., Voznyuk I.A., Yanishevsky S.N. *Cerebral ischemia (neuroprotective therapy, differentiated approach).* St Petersburg: Military Medical Academy; 2002. 76 p. (In Russ.)
- Adams H.P. Jr, Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J., Love B.B., Gordon D.L., Marsh E.E. 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24(1):35–41. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.1.35>.
- Ковальчук В.В., Гусев А.О., Миннуллин Т.И., Нестерин К.В. Реабилитация пациентов после инсульта. Критерии эффективности и факторы успеха: роль физической, нейропсихологической и медикаментозной терапии. *Эффективная фармакотерапия.* 2017;(19):62–73. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/reabilitatsiya_patsientov_posle_insulta_kriterii_effektivnosti_i_faktory_uspekha_rol_fizicheskoy_ney.html. Kovalchuk V.V., Gusev A.O., Minnullin T.I., Nesterin K.V. Rehabilitation of patients after a stroke. Efficiency criteria and success factors: the role of physical, neuropsychological and drug therapy. *Effective Pharmacotherapy.* 2017;(19):62–73. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/reabilitatsiya_patsientov_posle_insulta_kriterii_effektivnosti_i_faktory_uspekha_rol_fizicheskoy_ney.html.
- Ghozy S., Reda A., Varney J., Elhawary A.S., Shah J., Murry K. et al. Neuroprotection in Acute Ischemic Stroke: A Battle Against the Biology of Nature. *Front Neurol.* 2022;13:870141. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.870141>.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Курамшина Д.Б. Молекулярно-биологические основы нейропротекторных эффектов магния. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(12):90–101. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-ipsikhiatrii-im-s-s-korsakova/2011/12/031997-729820111218>. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G., Kuramshina D.B. Molecular-biological basics of neuroprotection effects of magnesium. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2011;111(12):90–101. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-ipsikhiatrii-im-s-s-korsakova/2011/12/031997-729820111218>.
- Matossian V., Starkman S., Sanossian N., Stratton S., Eckstein M., Conwit R. et al. Quantifying the amount of greater brain ischemia protection time with pre-hospital vs. in-hospital neuroprotective agent start. *Front Neurol.* 2022;13:990339. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.990339>.
- Viola P., Gioacchini F.M., Astorina A., Pisani D., Scarpa A., Marciano G. et al. The pharmacological treatment of acute vestibular syndrome. *Front Neurol.* 2022;13:999112. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.999112>.
- Танашян М.М., Домашенко М.А. Новые возможности нейропротекции в лечение пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Нервные болезни.* 2016;(1):16–21. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB_1_2016_16.pdf. Tanashyan M.M., Domashenko M.A. New possibilities of neuroprotection in the treatment of patients with acute disorders of cerebral circulation. *Nervous Diseases.* 2016;(1):16–21. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB_1_2016_16.pdf.

22. Maiti R., Agrawal N.K., Dash D., Pandey B.L. Effect of Pentoxifylline on inflammatory burden, oxidative stress and platelet aggregability in hypertensive type 2 diabetes mellitus patients. *Vascul Pharmacol.* 2007;47(2-3):118–124. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2007.05.004>.
23. Живолупов С.А., Вознюк И.А., Самарцев И.Н., Кравчук А.Ю., Бондаренко Ж.Э. Адаптивная нейропластичность, связанная с ишемическим повреждением головного мозга, и ее роль в восстановлении больных после инсульта: теоретические предпосылки эффективной нейро-реабилитации. *Эффективная фармакотерапия.* 2020;16(31):24–38. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/c6a/Zshivolupov.pdf>.
24. Zhivolupov S.A., Voznyuk I.A., Samartsev I.N., Kravchuk A.Yu., Bondarenko Zh.E. Adaptive neuroplasticity associated with ischemic brain injury and its role in the recovery of patients after stroke: theoretical background for effective neurorehabilitation. *Effective Pharmacotherapy.* 2020;16(31):24–38. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/c6a/Zshivolupov.pdf>.
25. Сковрцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р., Бодыхов М.К., Кичук И.В., Гудкова Ю.В. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Инсульт.* 2006;(18):47–54. Режим доступа: https://mexidol.ru/files/2006_18_skvorcova_stahovskaya_narcissov.pdf.
26. Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Narcissov Ya.R., Bodykhov M.K., Kichuk I.V., Gudkova Yu.V. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of mexidol in the complex therapy of ischemic stroke in the acute period. *Stroke.* 2006;(18):47–54. (In Russ.) Available at: https://mexidol.ru/files/2006_18_skvorcova_stahovskaya_narcissov.pdf.
27. Касаткин Д.С. Нейроваскулярная единица как точка приложения действия некоторых вазоактивных и нейропротективных препаратов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(9):103–107. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/9/1199772982012091103>.
28. Kasatkin D.S. Neurovascular unit as a point of action of some vasoactive and neuroprotective drugs. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2012;112(9):103–107. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/9/1199772982012091103>.
29. Кухтевич И.И., Алешина Н.И., Левашова О.А. Активная нейропротективная терапия острого каротидного ишемического инсульта средней степени тяжести. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(12-2):38–42. <https://doi.org/10.17116/jnevro201411412238-42>.
30. Kukhtevich I.I., Alechina N.I., Levashova O.A. The active neuroprotective therapy of acute carotid ischemic stroke of moderate severity. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014;114(12-2):38–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201411412238-42>.
31. Бельская Г.Н., Пизова Н.В., Соколов М.А., Измайлов И.А. Влияние нейропротективной терапии на течение церебрального инсульта. *Медицинский совет.* 2016;(11):26–31. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-11-26-31>.
32. Belskaya G.N., Pizova N.V., Sokolov M.A., Izmailov I.A. Neuroprotection influence on course of cerebral stroke. *Meditsinskiy Sovet.* 2016;(11):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-11-26-31>.
33. Бельская Г.Н., Соколов М.А., Измайлов И.А., Власенко С.В., Ларина Н.В. Эффективность препарата Целлекс при использовании с системным тромболитом при ишемическом инсульте. *Эффективная фармакотерапия.* 2018;(2):54–60. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/effektivnost_preparata_tselleks_pri_ispolzovanii_s_sistemnym_trombolizisom_pri_ishemicheskom_insulte.html.
34. Belskaya G.N., Sokolov M.A., Izmailov I.A., Vlasenko S.V., Larina N.V. Efficacy of Cellex when used with systemic thrombolysis in ischemic stroke. *Effective Pharmacotherapy.* 2018;(2):54–60. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/effektivnost_preparata_tselleks_pri_ispolzovanii_s_sistemnym_trombolizisom_pri_ishemicheskom_insulte.html.
35. Володеева Е.А., Самарина С.Ю., Глотова М.Е., Куртин А.Н. Эффективность комплексной реабилитации пациентов, перенесших инсульт, с использованием препарата Целлекс. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(8):34–41. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008134>.
36. Volodeeva E.A., Samarina S.Yu., Glotova M.E., Kurtin A.N. Effectiveness of complex rehabilitation in post-stroke patients treated with Cellex. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(8):34–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008134>.
37. Котов С.В., Белова Ю.А., Щербак М.М., Червинская А.Д., Исакова Е.В., Волченкова Т.В. Восстановление речевых функций у больных с афазией в раннем реабилитационном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(2):38–41. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171172138-41>.
38. Kotov S.V., Belova Yu.A., Scherbakova M.M., Chervinskaya A.D., Isakova E.V., Volchenkova T.V. Restoring of the speech functions in patients with aphasia in the early rehabilitation period of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(2):38–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171172138-41>.
39. Назаренко Д.А., Лутченко Е.Н. Опыт применения нейропептидного препарата Целлекс при дисфагии, развившейся вследствие ишемического инсульта в вертебрально-базиллярной системе. *Нервные болезни.* 2017;(1):47–51. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB_1_2017_47.pdf.
40. Nazarenko D.A., Lutchenko E.N. Experience with the use of the neuropeptide drug Cellex in dysphagia resulting from ischemic stroke in the vertebral-basilar system. *Nervous Diseases.* 2017;(1):47–51. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB_1_2017_47.pdf.
41. Куликов А.Ю., Абдрашитова Г.Т. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного средства целлекс в лечении острого нарушения мозгового кровообращения. *Фармакоэкономика: теория и практика.* 2016;4(2):55–59. <https://doi.org/10.30809/phe.2.2016.4>.
42. Kulikov A.Yu., Abdrashitova G.T. Pharmacoeconomic analysis of the use of Cellex in the treatment of acute cerebrovascular accident. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice.* 2016;4(2):55–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.30809/phe.2.2016.4>.
43. Хасанова Д.Р., Данилова Т.В., Демин Т.В., Кнни К.С., Гайфутдинова Л.В., Малафеева Ю.А. Влияние препаратов мультимодального действия с метаболическим эффектом на функциональные исходы в ранней нейрореабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт, на примере применения препарата Целлекс. *Нервные болезни.* 2019;(4):3–10. <https://doi.org/10.24411/2226-0757-2019-12129>.
44. Khasanova D.R., Danilova T.V., Demin T.V., Knni K.S., Gaifutdinova L.V., Malafeeva Yu.A. Influence of multimodal drugs with a metabolic effect on functional outcomes in early neurorehabilitation of patients after ischemic stroke, using Cellex as an example. *Nervous Diseases.* 2019;(4):3–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2226-0757-2019-12129>.

Информация об авторах:

Живолупов Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; peroslava@yandex.ru

Самарцев Игорь Николаевич, д.м.н., доцент кафедры нервных болезней, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; alpinaigor@mail.ru

Information about the authors:

Sergey A. Zhivolupov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; peroslava@yandex.ru

Igor N. Samartsev, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; alpinaigor@mail.ru