

Возможности повышения эффективности нейропротективной терапии у пациентов с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями, когнитивными нарушениями и астеническим синдромом различной этиологии: резолюция совета экспертов

26 марта 2022 г. в Москве состоялся экспертный совет, посвященный возможностям повышения эффективности нейропротективной терапии у пациентов с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями, когнитивными нарушениями и астеническим синдромом различной этиологии. Большое внимание экспертов было уделено терапевтическим возможностям препарата Брейнмакс®, который представляет собой инновационное лекарственное средство российского производства в виде фиксированной комбинации двух молекул: этилметилгидроксипиридина сукцината и мельдония.

Для цитирования: Данилов Ан.Б., Данилов Ал.Б. 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;4:51–54.

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

On March 26, 2022, an Expert Committee was held in Moscow on the possibilities of improving the efficacy of neuroprotective therapy in patients with acute and chronic cerebrovascular diseases, cognitive disorders and asthenic syndrome of various etiologies. Much attention of experts was paid to the therapeutic possibilities of Brainmax®, which is an innovative national drug in the form of a fixed combination of two molecules: ethylmethylhydroxypyridine succinate and meldonium.

For citation: Danilov An.B., Danilov Al.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;4:51–54.

Цель мероприятия: разработка стратегии повышения эффективности терапии пациентов с когнитивными нарушениями, астеническим синдромом, ОНМК с помощью современного комбинированного препарата Брейнмакс®, определение места нового лекарственного средства в терапии вышеуказанных заболеваний и обсуждение вектора дальнейших клинических исследований.

Основанием для заключения совета экспертов послужили представленные на заседании эпидемиологические данные, результаты завершенных исследований эффективности и безопасности лекарственного препарата Брейнмакс®, имеющиеся данные литературы о фармакологических эффектах компонентов препарата, а также высказанные в ходе обсуждения экспертные мнения. По результатам проведенных в ходе совещания научных докладов и дискуссии эксперты пришли к консенсусу:

1. Астенический синдром — один из наиболее часто встречающихся синдромов в клинической практике любого врача. В популяции частота хронической формы астении, или синдрома хронической усталости, достигает 2,8%, а на первичном приеме — 3%. Астения относится к полиморфным синдромам. Помимо слабости и утомляемости, как правило, отмечаются и другие расстройства, среди которых наиболее частыми являются нарушения когнитивных функций [1]. При этом когнитивные расстрой-

ства (нарушение внимания, рассеянность, снижение памяти) могут быть следствием наличия или прогрессирования соматических заболеваний, в частности сосудистых поражений и развития состояний, связанных с ишемией, что диктует необходимость как можно более раннего начала лечения.

Можно выделить паттерны развития как астенического синдрома, так и когнитивных нарушений различного генеза, связанные с гипоксией и гипоксемией, влекущие за собой энергодефицит нейрональных структур, ослабление биосинтеза макроэргических соединений, нарушение тканевого дыхания и активацию процессов свободнорадикального окисления с последующим повреждением нейрональных и митохондриальных мембран клеток [2].

Одним из способов решения может рассматриваться применение комбинированных нейрометаболических препаратов комплексного действия, соединяющих несколько терапевтических эффектов, в том числе антиоксидантный, ноотропный, противоишемический, антигипоксический, вазодилатирующий, стресс-протективный и др.

2. В настоящее время накоплен богатый клинический опыт применения этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС) и мельдония. ЭМГПС сочетает в себе фармакологические эффекты янтарной кис-

- лоты и структурного аналога витамина В₆. Механизм действия препарата ЭМГПС определяется его антиоксидантным и мембранопротективным действием. Мельдоний — структурный аналог γ-бутиробетаина, относится к группе цитопротекторов/антигипоксантов, обеспечивает защиту и энергоснабжение различных клеток организма в условиях ишемии и повышенной нагрузки. Данные о механизме действия, фармакологических эффектах, фармакокинетике, терапевтической эффективности и профиле безопасности препаратов позволяет предполагать их комбинацию как одну из наиболее перспективных в лечении астенического синдрома, различных когнитивных нарушений, острых и хронических цереброваскулярных заболеваний, а также неврологических последствий перенесенной коронавирусной инфекции [3–10].
- 3. Широкий спектр фармакологических эффектов вышеописанных компонентов, реализуемый на трех уровнях — нейрональном, сосудистом и метаболическом, — лежит в основе нейропротективного, нейроактивирующего, а также нейровосстановительного эффектов лекарственного препарата Брейнмакс®. При этом сочетание мельдония и ЭМГПС, объединенных в единой лекарственной форме, приводит к синергическому фармакодинамическому взаимодействию двух компонентов, что повышает нейропротективную активность лекарственного средства.** При применении комбинированного лекарственного препарата Брейнмакс® оказываемые антиамнестический, противогипоксический, антиоксидантный и противоишемический эффекты двух действующих веществ превосходят фармакологический эффект каждого из компонентов, применяемых в отдельности [11, 12]. Действие препарата направлено на оптимизацию работы клетки, восстановление процессов доставки кислорода в саму клетку и его потребления даже в условиях вынужденной гипоксии.
 - 4. Вне зависимости от патогенеза когнитивных расстройств необходимо устранение нейрометаболических, нейромедиаторных, нейротрофических и других реакций, определяющих развитие деструктивных изменений в нейронах.** Терапевтическая стратегия должна включать коррекцию церебральной перфузии, системной гемодинамики, энергетического метаболизма и обмена нейромедиаторов. Классическим способом комбинированной нейропротекции является сочетание антиоксиданта и нейромедиаторного препарата [13]. **Компоненты препарата Брейнмакс® обеспечивают стабилизацию уровня эндогенных антиоксидантов, активацию рецепторов ацетилхолина, улучшение передачи нервного сигнала и повышение когнитивных функций у пациентов.**
 - 5. Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются важнейшей медико-социальной проблемой.** Основное место среди ОНМК занимают ишемические инсульты. Ежегодно ишемические инсульты поражают от 5,6 млн до 6,6 млн человек и уносят 4,6 млн жизней, в том числе и в России, где ежегодная смертность от инсультов — одна из самых высоких в мире: 175 смертей на 100 тыс. населения. Постинсультная инвалидизация занимает в РФ первое место среди всех причин инвалидизации. К труду возвращаются 20% лиц, перенесших инсульт, при том что одна треть из них — люди трудоспособного возраста. Актуальным остается вопрос повышения выживаемости больных с ОНМК и снижения степени инвалидизации после перенесенного события [14–16].
 - 6. В рандомизированных многоцентровых клинических исследованиях показано, что лекарственный препарат Брейнмакс® по сравнению с монокомпонентами (мельдонием и ЭМГПС) оказывает более выраженное положительное влияние на состояние пациентов с ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах, повышая уровень дееспособности и мобильности пациентов, значительно уменьшая выраженность когнитивных нарушений и улучшая неврологический статус.** Терапия комбинированным препаратом Брейнмакс® характеризуется благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью, в частности, не было отмечено местнораздражающего действия препарата [17, 18].
 - 7. Ишемический инсульт возникает вследствие острой фокальной церебральной ишемии, вызывающей определенную последовательность молекулярно-биохимических изменений в веществе мозга, что может приводить как к обратимым, так и необратимым тканевым нарушениям.** Раннее начало нейропротективной терапии в комплексном лечении пациентов с церебральной патологией имеет решающее значение в минимизации степени повреждения головного мозга. Комбинированный лекарственный препарат Брейнмакс® обладает выраженным нейропротективным действием, способствующим предотвращению формирования патологического ишемического каскада, возникающего в центральной нервной системе на фоне острой и хронической цереброваскулярной недостаточности. **Обосновано как можно более раннее включение лекарственного препарата Брейнмакс® в схемы терапии церебральных сосудистых катастроф для минимизации повреждающего биохимического воздействия на клетки, профилактики вторичных повреждений головного мозга и генерализации системной воспалительной реакции** [13–16]. Целесообразным является проведение клинических исследований, оценивающих влияние комбинированного лекарственного препарата на маркеры положительного прогноза и факторы риска повторных сосудистых катастроф.
 - 8. Нейрональная протекция направлена на прерывание или замедление последовательности повреждающих биохимических и молекулярных процессов, способных вызвать необратимое ишемическое повреждение головного мозга.** Одним из механизмов нейропротекции служит прерывание быстрых процессов некротической смерти клеток, связанных с деятельностью глутамат-кальциевого каскада. Второе направление нейропротекции — уменьшение выраженности «отдаленных последствий» ишемии: окислительного стресса, активации микроглии, дисбаланса цитокинов, иммунных сдвигов, локального воспаления, нарушений микроциркуляции, трофической дисфункции и апоптоза, лежащих в основе отсроченной смерти клеток нервной ткани.

- Сочетание фармакологических эффектов компонентов лекарственного препарата Брейнмакс® позволяет реализовать оба вышеописанных механизма нейропротекции: снижение глутаматной нейротоксичности за счет влияния мельдония на NR2- и NR3-рецепторы и нормализацию энергетического метаболизма клеток мозга за счет активации анаэробного гликолиза, антиоксидантного действия ЭМГПС и улучшения циркуляции крови в очаге ишемии. Таким образом, **является обоснованным раннее применение препарата Брейнмакс® у пациентов с различными формами нарушений мозгового кровообращения** [19, 20].
9. Проблема низкой приверженности рекомендованной терапии среди пациентов с когнитивными нарушениями является особенно актуальной, так как, затрудняя лечение основного заболевания, не позволяет добиться поставленных целей [21]. Форма фиксированной комбинации лекарственного препарата Брейнмакс® обеспечивает снижение полипрагмазии и повышение приверженности терапии, что способствует как улучшению профиля безопасности, так и повышению эффективности и результативности лечения в целом.
 10. **Сочетание рецепторных эффектов компонентов лекарственного препарата Брейнмакс® определяет улучшение переносимости и профиля безопасности терапии.** Так, ЭМГПС относится к агонистам σ_1 -рецепторов и ослабляет антихолинергический эффект второго компонента препарата, мельдония, что снижает риски повышения нервной возбудимости или тахикардии, характерной для приема монокомпонентов, что особенно важно для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [22]. Более того, известно, что σ_1 -рецепторы модулируют NMDA-нейротрансмиссию, что способствует защите клеток от гибели в условиях избытка активных форм кислорода. Это обеспечивает дополнительную нейропротекцию при применении комбинированного препарата Брейнмакс® как при острой ишемии, связанной с длительной окклюзией сосудов мозга, так и при легких и отсроченных сосудистых повреждениях. Целесообразным является проведение дополнительных исследований синергических эффектов нового лекарственного препарата.
 11. Высокая частота развития и широкий спектр неврологических нарушений при COVID-19, в частности на постковидном этапе, делает целесообразным раннее назначение цито- и нейропротективной терапии [23]. **Является целесообразным включение лекарственного препарата Брейнмакс® в схемы лечения как постковидного синдрома, так и на этапе лечения новой коронавирусной инфекции** после проведения соответствующих клинических исследований. Ожидается, что оптимизация энергетических возможностей клеток организма в условиях постоянной гипоксии и окислительного стресса, а также антиоксидантный и нейропротективный эффекты препарата обеспечат ускорение восстановления и повышение работоспособности после перенесенного заболевания, а также снижение риска развития постковидных неврологических нарушений в целом.
 12. Множественность фармакологических и биохимических эффектов компонентов препарата Брейнмакс® позволяет говорить о его комплексном действии не только в отношении состояний, связанных с острым и хроническим нарушениями мозгового кровообращения. **Наряду с гемодинамическими и метаболическими эффектами Брейнмакс® обладает нейрорегуляторным и нейроадаптогенным действием, что позволяет рассматривать его как препарат над-нозологической фармакотерапии широкого спектра заболеваний не только неврологического профиля.**
- Резолюция одобрена и принята единогласно по результатам открытого голосования участников экспертного совета 26.03.2022.
- Состав экспертного совета**
1. Буцев Вадим Вячеславович — врач высшей категории, невролог ПИТ НО РСЦ (Сочи).
 2. Вознюк Игорь Алексеевич — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург), заместитель директора по научной работе ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, главный внештатный специалист-невролог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга.
 3. Воробьева Ольга Владимировна — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва).
 4. Грановская Марина Викторовна — к.б.н., ассоциированный профессор Института Системной Биологии Университетского колледжа Дублина (Ирландия) EMBL / Uni Heidelberg.
 5. Данилов Андрей Борисович — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва), председатель совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины, главный редактор журнала «Управляй болью».
 6. Данилов Алексей Борисович — д.м.н., заведующий кафедрой нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва), исполнительный директор Ассоциации междисциплинарной медицины.
 7. Живолупов Сергей Анатольевич — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург), руководитель центра лечения боли Минобороны России, эксперт РА.
 8. Захаров Владимир Владимирович — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва).
 9. Кузнецова Полина Игоревна — к.м.н., научный сотрудник 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН (Москва).
 10. Литвиненко Игорь Вячеславович — д.м.н., профессор, полковник медицинской службы, начальник кафедры и клиники нервных болезней им. М.И. Аствацатурова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург), главный невролог Минобороны России.

11. Пизова Наталия Вячеславовна — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (Ярославль).
12. Путилина Марина Викторовна — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва).
13. Раскуражев Антон Алексеевич — к.м.н., старший научный сотрудник 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН (Москва).
14. Танамян Маринэ Мовсесовна — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБНУ НЦН по научной работе (Москва), заслуженный деятель науки Российской Федерации.
15. Шишкова Вероника Николаевна — д.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (Москва).
16. Бадаева Анастасия Викторовна — ассистент кафедры персонализированной и превентивной медицины Института междисциплинарной медицины, врач-ординатор кафедры нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва), системный нутрициолог. ▲

Литература

1. Дюкова Г.М. Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии. Эффективная фармакотерапия. 2012;1:40–45. [Dyukova G.M. Asthenic syndrome: problems of diagnosis and therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2012;1:40–45 (in Russ.).]
2. Петрова Л.В., Костенко Е.В., Энеева М.А. Астения в структуре постковидного синдрома: патогенез, клиника, диагностика и медицинская реабилитация. Доктор. Ру. 2021;20(9):36–42. [Petrova L.V., Kostenko E.V., Eneeva M.A. Asthenia and post-covid syndrome: pathogenesis, clinical presentations, diagnosis, and medical rehabilitation. *Doktor.Ru*. 2021;20(9):36–42 (in Russ.).] DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-9-36-42.
3. Воронина Т.А. Антиоксидант Мексидол. Основные нейрпсихотропные эффекты. Психофармакология и биология. Наркология. 2001;1(1):2–12. [Voronina T.A. Antioxidant Mexidol. Major neuropsychotropic effects. *Psikhofarmakologiya i biologiya. Narkologiya*. 2001;1(1):2–12 (in Russ.).]
4. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейрпсихотропные эффекты и механизм действия. Фарматека. 2009;6(180):35–38. [Voronina T.A. Mexidol: main neuropsychotropic effects and mechanisms of action. *Farmateka*. 2009;6(180):35–38 (in Russ.).]
5. Новиков В.Е., Лосенкова С.О. Фармакология производных 3-оксипиридина. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2004;3(1):2–14. [Novikov V.Ye., Losenkova S.O. Pharmacology of 3-hydroxypyridine derivatives. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2004;3(1):2–14 (in Russ.).]
6. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2013;12(3):56–66. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Novikova A.V. Pharmacodynamics and clinical applications of preparations based on hydroxypyridine. *Vestnik of the Smolensk state medical academy*. 2013;12(3):56–66 (in Russ.).]
7. Максимова М.Ю., Танамян М.М., Федорова Т.Н., Гурьянова О.Е. Опыт применения Милдроната при ишемическом инсульте. *Medica Mente. Lechim s umom*. 2019;5(1):22–27. [Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M., Fedorova T.N., Gur'yanova O.Ye. Experience with Mildronate in ischemic stroke. *Medica Mente. Lechim s umom*. 2019;5(1):22–27 (in Russ.).] DOI: 10.25697/MM.2019.01.05.
8. Пизова Н.В. Опыт применения Милдроната при цереброваскулярных заболеваниях. Медицинский совет. 2015;5:14–17. [Pizova N.V. Experience in the use of Mildronate in cerebrovascular diseases. *Meditsinskiy sovet*. 2015;5:14–17 (in Russ.).]
9. Логина И.П., Кальвиньш И.Я. Милдронат® в неврологии. Рига; 2012. [Logina I.P., Kal'vin'sh I.Ya. *Mildronat® in neurology*. Riga; 2012 (in Russ.).]
10. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р. и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности Мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полужарного ишемического инсульта (ЭПИ-КА). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(3–2):55–65. [Stakhovskaya L.V., Shamalov N.A., Khasanova D.R. 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). *S.S. Korsakov journal of neurology and psychiatry*. 2017;117(3–2):55–65 (in Russ.).] DOI: 10.17116/jnevro20171173255-65.
11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Парацетамол. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fc01ecf2-1722-41a7-a008-d5f1e7b354f4&t= (дата обращения: 28.03.2022). [Instructions for the medical use of the drug Paracetamol. (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fc01ecf2-1722-41a7-a008-d5f1e7b354f4&t= (access date: 28.03.2022) (in Russ.).]
12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гам-КОВИД-Вак-Лео Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b0732034-569c-4f1d-9b7c-edb8e2f9212b&t= (дата обращения: 28.03.2022). [Instructions for medical use of the drug Gam-COVID-Vak-Lyo Combined vector vaccine for the prevention of coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus. (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b0732034-569c-4f1d-9b7c-edb8e2f9212b&t= (access date: 28.03.2022) (in Russ.).]
13. Путилина М.В. Комбинированное применение нейропротекторов в терапии цереброваскулярных заболеваний. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(11):58–63. [Putilina M.V. Combined therapy of cerebrovascular disorders with neuroprotectors. *S.S. Korsakov journal of neurology and psychiatry*. 2016;116(11):58–63 (in Russ.).] DOI: 10.17116/jnevro20161161158-63.
14. Пизова Н.В. Хронические цереброваскулярные заболевания: патогенетические механизмы, клинические проявления и подходы к терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):83–89. [Pizova N.V. Chronic cerebrovascular diseases: pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, and approaches to therapy. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2018;10(1):83–89 (in Russ.).]
15. Шишкова В.Н. Новые возможности оценки эффективности вторичной профилактики ишемического инсульта в терапевтической практике. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):43–47. [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.).] DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190216.
16. Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. 2021. [Clinical guidelines. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. 2021 (in Russ.).]
17. 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: № МК/0320–2 от 06.05.2020 г. (Электронный ресурс.) URL: <https://grlsbase.ru/clinicaltrails/clintrail/10833> (дата обращения: 28.03.2022). [Report on the results of a clinical trial of the medicinal product: an open multicenter randomized study to evaluate the efficacy and safety of the use of the drug BRAINMAX®, solution for intravenous and intramuscular administration (OOO PROMOMED RUS, Russia) in comparison with Mexidol®, solution for intravenous and intramuscular injection (NPK PHARMASOFT LLC, Russia) and MILDRONAT®, a solution for intravenous, intramuscular and parabolbar administration (Grindeks JSC, Latvia) in patients with ischemic stroke in the acute and early recovery period. Research Protocol: No. MKI/0320–2 of 05/06/2020 (Electronic resource.) URL: <https://grlsbase.ru/clinicaltrails/clintrail/10833> (access date: 03.28.2022) (in Russ.).]
18. Отчет о результатах клинического исследования лекарственного препарата: открытое многоцентровое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата БРЕЙНМАКС®, капсулы (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) в сравнении с препаратами Мексидол® ФОРТЕ 250, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия) и МИЛДРОНАТ®, капсулы (АО «Гриндекс», Латвия) у пациентов с ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде. Протокол исследования: № МК/0320–1 от 06.05.2020 г. (Электронный ресурс.) URL: <https://grlsbase.ru/clinicaltrails/clintrail/108332> (дата обращения: 28.03.2022). [Report on the results of a clinical trial of a medicinal product: an open multicenter randomized study to evaluate the efficacy and safety of the use of BRAINMAX®, capsules (LLC PROMOMED RUS, Russia) in comparison with Mexidol® FORTE 250, film-coated tablets (LLC NPK "PHARMASOFT", Russia), and MILDRONAT®, capsules (JSC "Grindeks", Latvia) in patients with ischemic stroke in the early recovery period. Research Protocol: No. MKI/0320–1 of 05/06/2020 (Electronic resource.) URL: <https://grlsbase.ru/clinicaltrails/clintrail/108332> (access date: 03.28.2022) (in Russ.).]
19. Топузова М.П., Алексеева Т.М., Панина Е.Б. и др. NR2-антитела как диагностический и прогностический биомаркер при инсульте. Артериальная гипертензия. 2020;26(1):27–36. [Topuzova M.P., Alekseeva T.M., Panina E.B. et al. NR2 antibodies as diagnostic and prognostic stroke biomarker. *Arterial hypertension*. 2020;26(1):27–36 (in Russ.).] DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-1-27-36.
20. Исайкин А.И., Чернышова Е.А., Яхно Н.Н. Применение нейропротективной терапии при инсультах и черепно-мозговой травме. Трудный пациент. 2012;11(10):18–21. [Isaikin I.A., Chernyshova E.A., Yakhno N.N. Neuroprotective therapy in stroke and and craniocerebral injury. *Trudnyy patsiyent*. 2012;11(10):18–21 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>