

Кулеш А.А.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия; ²ГАОЗ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь, Россия
¹614990, Пермь, ул. Петropавловская, 26; ²614107, Пермь, ул. Ким, 2

Реабилитация в остром периоде инсульта с точки зрения доказательной медицины: возможности медикаментозного лечения

В обзоре освещены фундаментальные основы ранней реабилитации при ишемическом инсульте, преимущества и риски ранней и очень ранней мобилизации пациентов. Представлены данные об эффективности CIMT-кинезиотерапии и зеркальной терапии в восстановлении функции верхней конечности, а также способы немедикаментозной коррекции синдрома пространственного игнорирования. Рассмотрены направления фармакологического потенцирования постинсультной реабилитации, в частности эффективность препарата церебролизин.

Ключевые слова: инсульт; реабилитация; мобилизация пациентов; CIMT; зеркальная терапия; neglect; церебролизин.

Контакты: Алексей Александрович Кулеш; aleksey.kulesh@gmail.com

Для ссылки: Кулеш АА. Реабилитация в остром периоде инсульта с точки зрения доказательной медицины: возможности медикаментозного лечения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):99–103.

Rehabilitation in acute stroke from the point of view of evidence-based medicine: possibilities of drug treatment

Kulesh A.A.^{1,2}

¹Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm, Russia; ²City Clinical Hospital Four, Perm, Russia
¹26, Petropavlovskaya St., Perm 614990; ²2, Kim St., Perm 614107

The review highlights the fundamental principles of early rehabilitation in ischemic stroke, the benefits and risks of early and very early patient mobilization. It presents data on the efficiency of CIMT-kinesiotherapy and mirror therapy in restoring upper extremity function, as well as procedures for nonpharmacological correction of spatial neglect syndrome. The effect on the rehabilitation of concomitant Alzheimer's disease is analyzed. The areas of pharmacological potentiation of poststroke rehabilitation, the efficiency of cerebrolysin in particular, are considered.

Keywords: stroke; rehabilitation; patient mobilization; CIMT; mirror therapy; neglect; cerebrolysin.

Contact: Aleksey Aleksandrovich Kulesh; aleksey.kulesh@gmail.com

For reference: Kulesh AA. Rehabilitation in acute stroke from the point of view of evidence-based medicine: possibilities of drug treatment. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(3):99–103.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-99-103

Реализация комплекса мероприятий сосудистой программы в Российской Федерации способствовала снижению смертности от наиболее социально значимой патологии нервной системы — инсульта. Благодаря организации этапной системы медицинской реабилитации первичная инвалидизация при цереброваскулярной болезни за минувшие 10 лет снизилась почти в 4 раза [1]. Постинсультная реабилитация — целенаправленный процесс, заключающийся в помощи пациенту в достижении наилучшего физического, когнитивного, эмоционального, социального и функционального уровней активности [2]. На всех ступенях реабилитации осуществляется в рамках биопсихосоциальной модели в соответствии с универсальными принципами, к которым относятся пациент-центрированный подход, мультидисциплинарность, раннее начало реабилитационных мероприятий, их непрерывность, этапность и преемственность [3, 4].

В Российской Федерации принципы реабилитации в интенсивной терапии основаны на предупреждении и коррекции «синдрома после интенсивной терапии», что достигается благодаря метаболической профилактике, мобилиза-

ции, когнитивной реабилитации, перцептивной стимуляции и социализации [5]. Подходы к реабилитации в остром периоде инсульта за пределами отделения интенсивной терапии менее стандартизированы, что обусловлено чрезвычайно широким спектром реабилитационных методов при дефиците данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Поэтому внедрение принципов доказательной медицины в организацию реабилитации на первом этапе оказания медицинской помощи пациентам с инсультом остается важной задачей, решение которой необходимо для повышения эффективности лечебного процесса.

В настоящем обзоре рассмотрены наиболее простые с точки зрения широкого внедрения методы реабилитации и ее фармакологического усиления, эффективность которых подкреплена существенной доказательной базой.

Фундаментальные основы ранней реабилитации

Ранняя реабилитация — вмешательство, направленное на восстановление нарушенных в результате инсульта функ-

ций, которое начинается в первые 7–14 дней заболевания. В этот период («критический», или «чувствительный») мозг наиболее восприимчив к позитивным эффектам кинезиотерапии и других реабилитационных технологий. Поэтому реабилитация в стимулирующей среде, начатая в период раннего «реабилитационного окна», теоретически может привести к наибольшему восстановлению функций. Одним из фундаментальных аспектов постинсультной нейропластичности служит корковая реорганизация. Нейрональная пластичность и функциональное восстановление подкрепляются структурными изменениями головного мозга, такими как спраутинг дендритов и аксонов в перифокальной зоне и отдаленных участках, синаптогенез (начинается на 3-й день и достигает пика к 7–14-му дню), ангиогенез с развитием сети коллатеральных сосудов и обеспечением условий для миграции нейрональных стволовых клеток из субвентрикулярной зоны в область инфаркта. Важную роль в обеспечении нейропластичности играет мозговой нейротрофический фактор (BDNF) — представитель семейства фактора роста нервов [6, 7].

Эндогенные репаративные процессы лежат в основе пропорционального восстановления функции, величина которого у большинства пациентов составляет около 70% максимально возможного улучшения. Данное правило не зависит от возраста, пола и локализации инсульта. Пропорциональное восстановление, описанное впервые для функции руки, также актуально для пареза ноги, афазии и неглекта с поправкой на продолжительность «реабилитационного окна». С этой позиции основной задачей ранней реабилитации является усиление процесса спонтанного восстановления. Ключевое условие эффективной ранней реабилитации, необходимое для потенцирования нейропластичности, — создание обогащенной среды, способствующей сенсорной, двигательной и когнитивной стимуляции, а также мотивации пациента и его максимальной вовлеченности в реабилитационный процесс [8].

Ранняя и очень ранняя мобилизация

Под ранней мобилизацией понимаются усаживание пациента в прикроватное кресло, стояние и ходьба в первые 24 ч после развития инсульта. Это необходимо для предотвращения иммобилизационного синдрома, проявления которого затрагивают скелетно-мышечную, сердечно-сосудистую, дыхательную, иммунную системы, а также когнитивные и эмоциональные процессы, что приводит к замедлению восстановления и развитию множества осложнений. С одной стороны, аэробные упражнения стимулируют репаративные процессы, что благотворно влияет на исход инсульта, с другой — мобилизация в 1-е сутки заболевания может быть чревата нестабильностью артериального давления, колебаниями мозговой перфузии и увеличением объема инфаркта, а также падениями и травмами [9].

В исследовании AVERT [10] сравнивались эффективность и безопасность очень ранней мобилизации (n=1050) и стандартной реабилитации (n=1050) у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) или внутримозговым кровоизлиянием, поступивших в стационар в 1-е сутки после развития заболевания. Очень ранняя мобилизация заключалась в активности пациента вне кровати — сидении в прикроватном кресле, стоянии и ходьбе, причем число сессий

на 3 и более превышало таковое при стандартной помощи. Мобилизация продолжалась 14 дней, или до выписки пациента. В исследовании продемонстрировано, что применение высокоинтенсивной (31 мин в день) очень ранней (через 18,5 ч после возникновения ИИ) мобилизации не уменьшает частоту развития осложнений, однако ассоциировано со снижением вероятности достижения благоприятного функционального исхода через 3 мес по сравнению с более консервативной программой (через 22,4 ч по 10 мин в день соответственно) [10]. Следует отметить, что 26% участников исследования были старше 80 лет, у 46% имелся среднетяжелый и тяжелый ИИ и 24% проводился внутривенный тромболизис, что не изменило основного результата исследования. Дальнейший подгрупповой анализ показал, что у пациентов с тяжелым — NIHSS>15 (National Institutes of Health Stroke Scale, шкала инсульта Национального института здоровья США; n=291) и геморрагическим (n=255) инсультом отмечался менее благоприятный исход при интенсивной мобилизации. Негативные эффекты очень ранней мобилизации, вероятно, обусловлены ее высокой интенсивностью, но не частотой [11]. В незавершенном французском исследовании SEVEL (n=167) не выявлено различий в степени инвалидизации по шкале Рэнкина (The Modified Rankin Scale, mRS) на 90-й день, а также в частоте осложнений, ассоциированных с иммобилизацией, между пациентами с ИИ, которых сажали в прикроватное кресло на 1-й или на 3-й день заболевания [12]. Согласно данным Кокрейновского метаанализа, мобилизация в 1-е сутки инсульта не способствует лучшей выживаемости или достижению благоприятного функционального исхода, а, напротив, может быть сопряжена с риском у некоторых пациентов [13].

Причины негативных эффектов очень ранней мобилизации проанализированы в недавнем РКИ Y. Tong и соавт. [14] (n=248), в котором пациентов, поступивших в стационар в 1-е сутки, распределяли в одну из трех групп: группу ранней рутинной мобилизации (<1,5 ч в день мобилизации вне кровати в течение первых 24–48 ч заболевания); группу ранней интенсивной мобилизации (≥3 ч в день мобилизации в течение первых 24–48 ч заболевания) и группу очень ранней интенсивной мобилизации (≥3 ч в день мобилизации в течение первых 24 ч заболевания). Наилучший функциональный исход через 3 мес наблюдался у пациентов группы ранней интенсивной реабилитации (mRS 0–2 балла у 53,5% пациентов), тогда как наихудший — при очень ранней интенсивной мобилизации (mRS 0–2 балла у 37,8% больных) [14]. Таким образом, оптимальное время начала, интенсивность и программа ранней мобилизации остаются неустановленными, что диктует необходимость индивидуального выбора мобилизационной стратегии.

Терапия движением, индуцированная ограничением (Constraint-Induced Movement Therapy, CIMT)

Оригинальная CIMT включает в себя три компонента: иммобилизацию непаретичной руки при помощи мягкой перчатки на 90% рабочего времени; целенаправленную тренировку с частыми повторениями длительностью 6 ч в день и поведенческие стратегии, нацеленные на повышение приверженности терапии и использование полученных навыков в быту. Модифицированная CIMT не столь структурирова-

на, отличается меньшей продолжительностью тренировки паретичной руки и иммобилизации здоровой, не подразумевает трансфера навыков, но включает больше дней занятий. Основным механизмом, лежащим в основе эффективности СИМТ, является, по-видимому, оптимизация двигательных функций у пациентов с сохранением определенного уровня моторного контроля запястья и разгибателей пальцев. В 2006 г. в исследовании EXCITE (n=202) доказано, что применение оригинальной СИМТ в первые 3–9 мес ИИ приводит к улучшению двигательной функции руки [15]. Важно, что эффективность модифицированной СИМТ продемонстрирована в первые 3 мес заболевания [16]. Согласно результатам РКИ EXPLICIT (n=58), модифицированная СИМТ (начатая в первые 14 дней ИИ) в среднесрочной перспективе (с 5-й по 26-ю неделю) превосходит стандартную терапию по восстановлению функции руки по шкале ARAT (The Action Research Arm Test) у пациентов с благоприятным прогнозом (оценивался по способности к разгибанию пальцев кисти) [17]. В соответствии с выводами метаанализа 16 РКИ, выполненного Х.Н. Liu и соавт. [18], СИМТ более эффективно по сравнению с традиционной реабилитацией улучшает функцию руки у пациентов в остром и подостром периодах инсульта (в первые 6 мес), что позволяет рекомендовать этот метод для рутинного использования.

Зеркальная терапия

По данным Кокрейновского обзора, эффективным методом коррекции нарушения функции руки после инсульта служит зеркальная терапия [19]: пациент наблюдает отражение своей здоровой руки в помещенном перед ним зеркале, тогда как паретичная рука находится симметрично за зеркалом, что создает иллюзию возможности движения пораженной конечности [20]. Зеркальная терапия базируется на теории «зеркальных нейронов», согласно которой зоны коры, вовлеченные в выполнение какого-либо действия, могут быть активированы при наблюдении за движением. Активация системы зеркальных нейронов во время занятия сопровождается возбуждением ипсилатеральной первичной моторной коры и восстановлением межполушарного баланса, что способствует двигательной реабилитации [21]. Эффективность зеркальной терапии показана и у пациентов в остром периоде ИИ. Максимальный эффект отмечается при проведении 20-минутных занятий 5 раз в неделю в течение месяца [22].

Коррекция синдрома пространственного игнорирования (неглекта)

Односторонний пространственный неглект — расстройство восприятия, внимания и действия в пространстве, противоположном пораженному полушарию головного мозга (как правило, в левом). Неглект наблюдается более чем у половины пациентов с инсультом, и наиболее часто к его развитию приводит поражение височно-теменных отделов [23]. Для неглекта характерна высокая частота спонтанного восстановления, тем не менее его наличие повышает риск падений, увеличивает сроки лечения в стационаре и, главное, препятствует восстановлению движения в паретичных конечностях, равновесия и мобильности [24]. У части пациентов синдром игнорирования сопровождается анозогнозией: в остром периоде полушарного ИИ снижение осознания двигательных и когнитивных возможностей

отмечается у 14% пациентов, а нарушение осознания только когнитивных возможностей — у 15% [25], что дополнительно затрудняет реабилитацию.

Множество методов используется для коррекции неглекта: призматическая адаптация, занятия с использованием виртуальной реальности, зрительно-пространственный и сканирующий тренинг, гальваническая вестибулярная стимуляция, чрескожная электростимуляция нервов, мотивационные упражнения, оптокинетическая стимуляция, а также транскраниальная магнитная стимуляция. Наиболее популярна эмпирически разработанная методология коррекции синдрома, основанная на стимуляции направления взгляда влево при помощи произвольных усилий пациента в ответ на инструкции терапевта (нисходящий метод). Разнообразие соответствующих методик обусловлено вариациями природы стимулов и характером обратной связи. Эффективность нисходящих методов ограничена, так как они требуют сохранности внимания, которое может быть снижено вследствие анозогнозии.

Альтернативный подход (восходящий метод) не столь зависим от осведомленности пациента о своем дефекте и основан на манипуляциях с сенсорным окружением. Цель сенсорной стимуляции — модуляция системы пространственной привязки путем вовлечения различных чувствительных афферентов: вестибулярной и гальванической стимуляции, оптокинетической стимуляции, электрической стимуляции мышц шеи. Недостаток данных методик заключается в непродолжительности эффекта [24, 26].

В реабилитации пациентов с пространственным игнорированием используется также терапия вертикальным зеркалом, помещенным в правое поле зрения больного и позволяющим ему лучше воспринимать стимулы, поступающие слева, а также ношение очков с заклеенными правыми половинками линз (hemifield eye patching, НЕР). Исследование MUST (n=48) продемонстрировало, что применение зеркальной терапии, начатой в первые 2 сут инсульта по 1–2 ч в день, 5 дней в неделю на протяжении 4 нед, сопряжено со значительным улучшением пространственных функций [27]. Напротив, в небольших исследованиях в первые 2 нед инсульта НЕР, в том числе в сочетании с оптокинетической стимуляцией, не превосходила по эффективности стандартную реабилитацию [28, 29].

Основная идея методики призматической адаптации заключается в стимуляции пластичности сенсомоторных функций путем манипуляций с сенсомоторными взаимоотношениями. Уменьшение выраженности пространственного неглекта на фоне призматической терапии сопровождается активацией ассоциативных зон коры головного мозга. В процессе тренинга пациент совершает целенаправленные движения руками и головой к определенному зрительному стимулу, находясь при этом в специальных очках, смещающих поле зрения каждого глаза вправо. При попытке достать предмет зрительный сдвиг приводит к мимопропаданию с отклонением вправо, к которому пациент со временем адаптируется. Обычно используются 10° призмы (17,6 диоптрий). Эффективность призматической адаптации подтверждена в ряде метаанализов [24, 30]. Ввиду низкого уровня доказательности невозможно судить о том, какой из рассмотренных методов реабилитации более эффективен. Теоретически комбинация нескольких методов может превосходить монотерапию.

Лекарственные препараты, potenziрующие реабилитацию

Медикаментозная стимуляция нейропластичности постепенно завоевывает свою нишу в нейрореабилитации. В настоящее время известно 18 препаратов, в той или иной степени и с разным уровнем доказательности усиливающих реабилитационный потенциал. Положительный эффект в отношении двигательных функций продемонстрирован в ряде исследований с применением церебролизина, флуоксетина, циталопрама и леводопы (+ карбидопа) [31].

Церебролизин. Потенцирование репаративных процессов и нейропластичности при инсульте на фоне лечения мультимодальным препаратом церебролизин, во-первых, обусловлено подавлением широкого спектра патологических процессов (эксайтотоксичность, формирование свободных радикалов, активация микроглии, нейровоспаление и апоптоз), а во-вторых, нейротрофическим действием за счет усиления нейронального спраутинга, улучшения выживаемости клеток и стимуляции нейрогенеза [32–34]. Данные эффекты реализуются в уменьшении объема инфаркта мозга и улучшении функционального восстановления, что показано в экспериментальных исследованиях с окклюзией средней мозговой артерии [32]. В РКИ CASTA (n=1070) выявлена тенденция к улучшению функционального исхода и снижению летальности у пациентов с более тяжелым ИИ (NIHSS >12) при назначении церебролизина в дозе 30 мл [35]. В исследовании CARS-1 (n=208) использование 30 мл церебролизина в первые 24–72 ч среднетяжелого и тяжелого ИИ и далее в течение 21 дня позволило достичь лучшей функции руки и глобального статуса (на основании 12 шкал, в том числе mRS) через 3 мес [36, 37].

В идентичном по дизайну исследовании CARS-2 различий в первичном и вторичном исходах не было, что объясняется значительным улучшением функции руки в группе плацебо. Тем не менее метаанализ исследований CARS подтвердил значимый эффект церебролизина в отношении раннего улучшения неврологических функций [38].

В метаанализ N.M. Bornstein и соавт. [39] включено девять РКИ (n=1879) церебролизина в раннем постинсультном периоде, в которых препарат применялся в дозе 30–50 мл в течение 10–21 дня с началом лечения в первые 72 ч. Анализ доказал эффективность церебролизина в отношении результата NIHSS на 30-й (21-й) день ИИ с NNT (number needed to treat – число пациентов, нуждающихся в лечении) 7,7, а также результата mRS через 3 мес у пациентов с умеренным или тяжелым ИИ.

Гипотеза об эффективности церебролизина как средства потенцирования реабилитационных мероприятий нашла подтверждение в исследовании ECOMPASS (n=70). Оценивалось влияние препарата (30 мл, 21 день терапии), назначенного в 1-ю неделю инсульта, на восстановление двигательных функций руки в дополнение к стандартной реабилитации у пациентов с умеренными и выраженными нарушениями. Преимущества назначения церебролизина были отмечены на 60-й и 90-й день в группе пациентов с выраженными двигательными нарушениями и сопровождались позитивными изменениями моторных нейрональных сетей по результатам диффузионно-тензорной и функциональной магнитно-резонансной томографии [40]. Таким образом, церебролизин представляется оптимальным препаратом для потенцирования ранней нейрореабилитации при инсульте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скворцова ВИ, Шетова ИМ, Какорина ЕП и др. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. Профилактическая медицина. 2018;21(1):4–10. [Skvortsova VI, Shetova IM, Kakorina EP, et al. Reduction of mortality from acute cerebrovascular disorders as a result of the implementation of a set of measures to improve medical care for patients with vascular diseases in the Russian Federation. *Profilakticheskaya meditsina*. 2018; 21(1):4–10. (In Russ.)].
2. Бушкова ЮВ. Нейрореабилитация, основанная на принципах доказательной медицины: австрийские рекомендации по реабилитации больных после инсульта. Фарматека. 2019;26(3):20–6. [Bushkova YuV. Neurorehabilitation based on the principles of evidence-based medicine: Austrian recommendations for rehabilitation of stroke patients. *Farmateka*. 2019;26(3):20–6. (In Russ.)].
3. Шмонин АА, Мальцева МН, Мельникова ЕВ, Иванова ГЕ. Базовые принципы медицинской реабилитации, реабилитационный диагноз в категориях МКФ и реабилитационный план. Вестник восстановительной медицины. 2017;(2):16–22. [Shmonin AA, Mal'tseva MN, Mel'nikova EV, Ivanova GE. Basic principles of medical rehabilitation, rehabilitation diagnosis in the ICF categories and rehabilitation plan. *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny*. 2017;(2):16–22. (In Russ.)].
4. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Ведение больного, перенесшего инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;5(2S):23–7. [Parfenov VA, Verbitskaya SV. Management of a post-stroke patient. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(2S):23–7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2355
5. Белкин АА, Авдюнина АА, Варако НА и др. Реабилитация в интенсивной терапии: клинические рекомендации. Вестник восстановительной медицины. 2017;(2):139–43. [Belkin AA, Avdyunina AA, Varako NA, et al. Rehabilitation in intensive care: clinical recommendations. *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny*. 2017;(2):139–43. (In Russ.)]. doi: 10.1097/WCO.0000000000000404.
6. Bernhardt J, Godecke E, Johnson L, Langhorne P. Early rehabilitation after stroke. *Curr Opin Neurol*. 2017 Feb;30(1):48–54. doi: 10.1097/WCO.0000000000000404.
7. Coleman ER, Moudgal R, Lang K, et al. Early Rehabilitation After Stroke: a Narrative Review. *Curr Atheroscler Rep*. 2017 Nov 7; 19(12):59. doi: 10.1007/s11883-017-0686-6.
8. Zeiler SR. Should We Care About Early Post-Stroke Rehabilitation? Not Yet, but Soon. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 Feb 20;19(3):13. doi: 10.1007/s11910-019-0927-x.
9. Bernhardt J, Dewey HM, Thrift AG, Donnan GA. Inactive and alone: physical activity within the first 14 days of acute stroke unit care. *Stroke*. 2004 Apr;35(4):1005–9. Epub 2004 Feb 26.
10. AVERT Trial Collaboration group. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jul 4;386(9988):46–55. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60690-0. Epub 2015 Apr 16.
11. Bernhardt J, Churilov L, Ellery F, et al. Prespecified dose response analysis for A Very Early Rehabilitation Trial (AVERT). *Neurology*. 2016 Jun 7;86(23):2138–45. doi: 10.1212/WNL.0000000000002459. Epub 2016 Feb 17.
12. Herisson F, Godard S, Volteau C, et al. Early sitting in ischemic stroke patients (SEVEL): a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2016 Mar 29;11(3):e0149466. doi: 10.1371/journal.pone.0149466. eCollection 2016.
13. Langhorne P, Collier JM, Bate PJ, et al. Very early versus delayed mobilisation after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct

- 16;10:CD006187. doi: 10.1002/14651858.CD006187.pub3.
14. Tong Y, Cheng Z, Rajah GB, Duan H, et al. High Intensity Physical Rehabilitation Later Than 24 h Post Stroke Is Beneficial in Patients: A Pilot Randomized Controlled Trial (RCT) Study in Mild to Moderate Ischemic Stroke. *Front Neurol*. 2019 Feb 19;10:113. doi: 10.3389/fneur.2019.00113. eCollection 2019.
15. Wolf S, Winstein C, Miller J, et al. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA*. 2006 Nov 1;296(17):2095-104.
16. Kwakkel G, Veerbeek JM, van Wegen EE, Wolf SL. Constraint-induced movement therapy after stroke. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):224-34. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70160-7.
17. Kwakkel G, Winters C, van Wegen EE, et al. Effects of Unilateral Upper Limb Training in Two Distinct Prognostic Groups Early After Stroke: The EXPLICIT-Stroke Randomized Clinical Trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2016 Oct;30(9):804-16. doi: 10.1177/1545968315624784. Epub 2016 Jan 7.
18. Liu XH, Huai J, Gao J, et al. Constraint-induced movement therapy in treatment of acute and sub acute stroke: a meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *Neural Regen Res*. 2017 Sep;12(9):1443-1450. doi: 10.4103/1673-5374.215255.
19. Thieme H, Morkisch N, Mehrholz J, et al. Mirror therapy for improving motor function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jul 11;7:CD008449. doi: 10.1002/14651858.CD008449.pub3.
20. Deconinck FJ, Smorenburg AR, Benham A, et al. Reflections on mirror therapy: A systematic review of the effect of mirror visual feedback on the brain. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015 May;29(4):349-61. doi: 10.1177/1545968314546134. Epub 2014 Aug 26.
21. Zhang JJQ, Fong KNK, Welage N, Liu KPY. The Activation of the Mirror Neuron System during Action Observation and Action Execution with Mirror Visual Feedback in Stroke: A Systematic Review. *Neural Plast*. 2018 Apr 24;2018:2321045. doi: 10.1155/2018/2321045. eCollection 2018.
22. Perez-Cruzado D, Merchan-Baeza JA, Gonzalez-Sanchez M, Cuesta-Vargas AI. Systematic review of mirror therapy compared with conventional rehabilitation in upper extremity function in stroke survivors. *Aust Occup Ther J*. 2017 Apr;64(2):91-112. doi: 10.1111/1440-1630.12342. Epub 2016 Dec 29.
23. Kamtchum Tatuene J, Allali G, Saj A, et al. Incidence, Risk Factors and Anatomy of Peripersonal Visuospatial Neglect in Acute Stroke. *Eur Neurol*. 2016;75(3-4):157-63. doi: 10.1159/000444709. Epub 2016 Mar 4.
24. Barrett AM, Houston KE. Update on the Clinical Approach to Spatial Neglect. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 Apr 4;19(5):25. doi: 10.1007/s11910-019-0940-0.
25. Григорьева ВН, Сорокина ТА. Анозогнозия у больных острым полужарным ишемическим инсультом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):31-5. [Grigor'eva VN, Sorokina TA. Anosognosia in patients with acute hemispheric ischemic stroke. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016; 8(2):31-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-31-35
26. Azouvi P, Jacquin-Courtois S, Luaut OJ. Rehabilitation of unilateral neglect: Evidence-based medicine. *Ann Phys Rehabil Med*. 2017 Jun;60(3):191-197. doi: 10.1016/j.rehab.2016.10.006. Epub 2016 Dec 13.
27. Pandian JD, Arora R, Kaur P, et al. Mirror therapy in unilateral neglect after stroke (MUST trial): a randomized controlled trial. *Neurology*. 2014 Sep 9;83(11):1012-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000000773. Epub 2014 Aug 8.
28. Ianes P, Varalta V, Gandolfi M, et al. Stimulating visual exploration of the neglected space in the early stage of stroke by hemifield eye-patching: a randomized controlled trial in patients with right brain damage. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2012 Jun;48(2):189-96. Epub 2011 Nov 15.
29. Machner B, Konemund I, Sprenger A, et al. Randomized controlled trial on hemifield eye patching and optokinetic stimulation in acute spatial neglect. *Stroke*. 2014 Aug;45(8):2465-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006059. Epub 2014 Jun 12.
30. Champod AS, Frank RC, Taylor K, Eskes GA. The effects of prism adaptation on daily life activities in patients with visuospatial neglect: a systematic review. *Neuropsychol Rehabil*. 2018 Jun;28(4):491-514. doi: 10.1080/09602011.2016.1182032. Epub 2016 May 16.
31. Firth N, Barker RN, Hayward KS, et al. Safety and efficacy of recovery-promoting drugs for motor function after stroke: A systematic review of randomized controlled trials. *J Rehabil Med*. 2019 May 13;51(5):319-330. doi: 10.2340/16501977-2536.
32. Brainin M. Cerebrolysin: a multi-target drug for recovery after stroke. *Expert Rev Neurother*. 2018 Aug;18(8):681-687. doi: 10.1080/14737175.2018.1500459. Epub 2018 Jul 18.
33. Громова ОА, Пронин АВ, Торшин ИЮ и др. Нейротрофический и антиоксидантный потенциал нейропептидов и микроэлементов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(4):92-100. [Gromova OA, Pronin AV, Torshin IYu, et al. Neurotrophic and antioxidant potential of neuropeptides and trace elements. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(4):92-100. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-4-92-100
34. Чуканова ЕИ, Чуканова АС. Хроническая ишемия мозга, нейропластичность, возможности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(2):102-7. [Chukanova EI, Chukanova AS. Chronic cerebral ischemia, neuroplasticity, possibilities of therapy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(2):102-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-102-107
35. Heiss WD, Brainin M, Bornstein NM, et al. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke*. 2012 Mar;43(3):630-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.628537. Epub 2012 Jan 26.
36. Muresanu DF, Heiss WD, Hoemberg V, et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *Stroke*. 2016 Jan;47(1):151-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009416. Epub 2015 Nov 12.
37. Кустова МА, Толмачев АП, Шамалов НА. Влияние церебролизина на восстановление двигательной функции в процессе медицинской реабилитации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):80-6. [Kustova MA, Tolmachev AP, Shamalov NA. Effect of cerebrolysin on motor function restoration during medical rehabilitation. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):80-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-80-86
38. Guekht A, Vester J, Heiss WD, et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials. *Neurol Sci*. 2017 Oct;38(10):1761-1769. doi: 10.1007/s10072-017-3037-z. Epub 2017 Jul 13.
39. Bornstein NM, Guekht A, Vester J, et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neurol Sci*. 2018 Apr;39(4):629-640. doi: 10.1007/s10072-017-3214-0. Epub 2017 Dec 16.
40. Chang WH, Park CH, Kim DY, et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. *BMC Neurol*. 2016 Mar 2;16:31. doi: 10.1186/s12883-016-0553-z.

Поступила 1.09.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Эвер Нейро Фарма». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.