

Изучение эффективности и безопасности препарата диметилноксобутилфосфонилдиметилат в комплексной терапии у пациентов с последствиями перенесенного ишемического инсульта

Ю.А. Белова[✉], С.В. Котов

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Аннотация

Согласно инструкции диметилноксобутилфосфонилдиметилат стабилизирует мембраны клеток, восстанавливая реактивность мозговых сосудов, улучшая функции больших полушарий и ствола головного мозга.

Цель. Оценка эффективности и переносимости препарата Димефосфон в комплексной терапии у пациентов с последствиями перенесенного ишемического инсульта, с хронической цереброваскулярной недостаточностью вследствие атеросклероза и/или гипертонической болезни по сравнению с традиционной терапией пациентов.

Материалы и методы. В исследование включали пациентов обоего пола в возрасте от 35 до 80 лет, перенесших ишемический инсульт. Основные критерии клинической эффективности – оценка когнитивных функций по шкалам MoCA, FAB, модифицированному тесту Струпа. Второстепенным показателем, подтверждающим эффективность терапии, являлась оценка динамики данных цитохимического исследования (показатели митохондриальной активности ферментов в лимфоцитах периферической крови).

Результаты. Димефосфон оказал положительное влияние на когнитивные функции, улучшились показатели гибкости/ригидности контроля, автоматизации познавательных функций. Показатели митохондриальной активности ферментов требуют дальнейшего изучения.

Заключение. Димефосфон проявил себя как эффективный и хорошо переносимый препарат.

Ключевые слова: Димефосфон, ишемический инсульт, когнитивные функции, митохондриальная активность ферментов

Для цитирования: Белова Ю.А., Котов С.В. Изучение эффективности и безопасности препарата диметилноксобутилфосфонилдиметилат в комплексной терапии у пациентов с последствиями перенесенного ишемического инсульта. Consilium Medicum. 2021; 23 (2): 127–130. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200693

ORIGINAL ARTICLE

Study of the efficacy and safety of dimethyloxobutylphosphonyldimethylate in complex therapy of patients with the consequences of ischemic stroke

Yuliana A. Belova[✉], Sergey V. Kotov

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Abstract

According to the instructions, Dimethyloxobutylphosphonyldimethylate stabilizes cell membranes, restoring the reactivity of cerebral vessels, improving the functions of the large hemispheres and the brain stem.

Aim. To assess the effectiveness and tolerability of the preparation Dimephosphone in complex therapy in patients with the consequences of ischemic stroke, with chronic cerebrovascular insufficiency due to atherosclerosis and/or hypertension compared to traditional therapy in patients.

Materials and methods. The study included patients of both sexes aged 35 to 80 years who had an ischemic stroke. The main criteria for clinical effectiveness were the assessment of cognitive functions by MoCA scales, FAB, Modified Strup Test. Secondary indicators confirming the effectiveness of therapy were the assessment of the dynamics of cytochemical study data (indicators of mitochondrial activity of enzymes in peripheral blood lymphocytes).

Results. Dimephosphone had a positive impact on cognitive functions, improved indicators of flexibility/rigidity of control, automation of cognitive functions. Indicators of mitochondrial activity of enzymes require further study.

Conclusion. Dimephosphone has proved to be an effective and well tolerated drug.

Keywords: Dimephosphone, ischemic stroke, cognitive function, mitochondrial activity of enzymes

For citation: Belova Yu.A., Kotov S.V. Study of the efficacy and safety of dimethyloxobutylphosphonyldimethylate in complex therapy of patients with the consequences of ischemic stroke. Consilium Medicum. 2021; 23 (2): 127–130. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200693

Введение

Изыскание новых лекарственных средств среди фосфорорганических соединений (ФОС) является одним из направ-

лений научных исследований кафедры фармакологии Казанского государственного медицинского университета [1]. Первые лекарственные препараты, созданные на основе

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Белова Юлия Алексеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. неврологического отд-ния ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: juliannabelova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1509-9608; SPIN-код: 8033-6503

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. неврологии фак-та усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: kotovsv@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8706-7317

[✉]Yuliana A. Belova – Cand. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: juliannabelova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1509-9608; SPIN code: 8033-6503

Sergey V. Kotov – D. Sci. (Med.), Prof., Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: kotovsv@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8706-7317

ФОС в 1950–1960-е годы и внедренные в медицинскую практику (армин и нибуфин), являлись антихолинэстеразными средствами. В дальнейшем исследования показали, что ФОС проявляют широкий спектр биологической активности: противомикробную, в том числе противотуберкулезную, противовирусную [2, 3], антибластную [4], спазмолитическую [5], психотропную [6], защитную при отравлении антихолинэстеразными средствами [7], нормализующую мозговое кровообращение [8, 9]. Исследования проводились под общим руководством профессора И.В. Заиконниковой, итогом которых стало внедрение ряда оригинальных лекарственных средств: антибластного (Глицифон), антиацидотического, церебропротекторного, нормализующего мозговое кровообращение, противовоспалительного (Димефосфон) действия [1].

Диметилхобутилфосфонилдиметилат (диметилвый эфир 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты, молекулярная масса – 208,20 г/моль, брутто-формула $C_8H_{17}O_4P$) относится к группе синтетических малотоксичных неантихолинэстеразных ФОС. Впервые синтезирован в 1952 г. в Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского филиала АН СССР и на кафедре фармакологии Казанского государственного медицинского университета. В 1983 г. диметилхобутилфосфонилдиметилат разрешен для клинического использования в лекарственной форме 15% водного раствора для приема внутрь и наружного применения, а с 1993 г. одобрен для парентерального введения [10].

Согласно инструкции Димефосфон* стабилизирует мембраны клеток, восстанавливая реактивность мозговых сосудов, улучшая функции больших полушарий и ствола головного мозга, уменьшает глубину нарушений сознания, восстанавливает цикл сон–бодрствование, рефлекс, дуги которых замыкаются через стволовые отделы, уменьшает выраженность пирамидных, мозжечковых, вестибулярных, зрительных и слуховых расстройств. Антиоксидантное действие осуществляется за счет предотвращения активации перекисного окисления липидов и повышения активности антиоксидантных ферментов в тканях головного мозга. Димефосфон усиливает энергетические процессы в мозге как напрямую, воздействуя непосредственно на митохондрии, так и косвенно, стимулируя гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную систему, повышая потребление тканями тиреоидных гормонов, что сопровождается активизацией энергетических и катаболических процессов в митохондриях клеток. Проявляет свойства некоторых нейротрансмиттеров (ГАМК-позитивная, Н-холино- и дофаминергическая активность). Показания препарата Димефосфон включают в себя острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, последствия ишемического и геморрагического инсульта и черепно-мозговые травмы.

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость препарата Димефосфон в комплексной терапии у пациентов с последствиями перенесенного ишемического инсульта, с хронической цереброваскулярной недостаточностью вследствие атеросклероза и/или гипертонической болезни по сравнению с традиционной терапией пациентов.

Первичной задачей программы стояло выявление и изучение динамики симптоматики различных параметров у пациентов с последствиями перенесенного ишемического инсульта, с хронической цереброваскулярной недостаточностью вследствие атеросклероза и/или гипертонической болезни в 2 группах: 1-й группе, получающей терапию препаратом Димефосфон, и 2-й группе, контроля. Препарат Димефосфон в комплексной терапии вводился в течение 10 дней 2 раза в сутки внутривенно капельно: на один прием 1 ампулу (1 г) разводили в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Через

10 дней продолжался прием внутрь в течение 10 нед (2,5 мес) по 15 мл 15% раствора для приема внутрь 3 раза в сутки.

Дополнительной задачей являлось проведение оценки и сравнения митохондриальной активности ферментов при цитохимическом исследовании периферической крови пациентов в 2 группах (1-й группы, Димефосфон, и 2-й группы, контроль) на 1-м визите и через 10 дней терапии. При этом оценивали активность 4 ферментов митохондрий, участвующих в углеводном обмене (лактатдегидрогеназа – ЛДГ), обмене аминокислот (глутаматдегидрогеназа – ГДГ), жирных кислот (α -глицерофосфатдегидрогеназа – α -ГФДГ), и II комплекса дыхательной цепи митохондрий (сукцинатдегидрогеназа – СДГ).

Материалы и методы

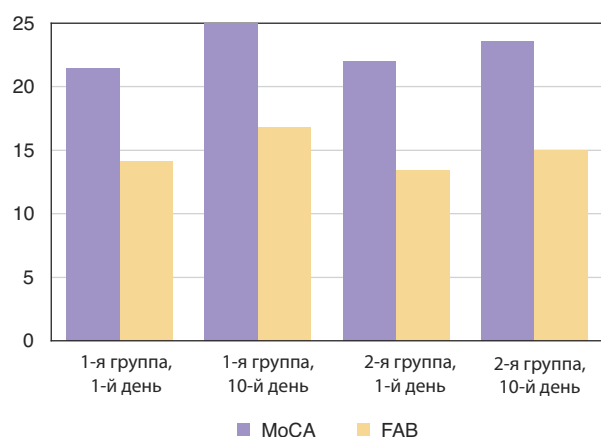
В исследование включали пациентов обоих полов в возрасте от 35 до 80 лет с установленным диагнозом хронической цереброваскулярной недостаточности вследствие атеросклероза и/или гипертонической болезни с перенесенным в анамнезе ишемическим инсультом (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра «Цереброваскулярная болезнь. Последствия инфаркта мозга» I69.3). Критериями включения являлись следующие показатели: пациенты, перенесшие ишемический инсульт не позднее 12 мес с установленным атеросклеротическим поражением сосудов головного мозга и/или гипертонической болезнью (подтвержденных ультразвуковыми методами исследования церебральных сосудов, признаками морфологических изменений вещества головного мозга по данным рентгеновской компьютерной томографии/магнитно-резонансной томографии 1,5 Тл); с подобранной дозой препаратов для лечения гипертонической болезни, неизменной в течение 30 дней до включения в протокол; отсутствием афазии; с умеренным нарушением жизнедеятельности: оценка функционального состояния по модифицированной шкале Рэнкин (Modified Rankin Scale) mRs ≤ 3 , женщины детородного возраста, согласившиеся на применение методов контрацепции в течение клинического исследования. Критерии невключения: известная гиперчувствительность к любому из компонентов исследуемого препарата; эпилепсия; хроническая почечная недостаточность 2–3-й степени (клиренс креатинина менее 40 мл/мин); наличие острого или декомпенсация хронического заболевания в течение 30 дней до включения в протокол; наличие в анамнезе или подозрение на онкологическое заболевание; отказ пациента от сотрудничества.

На визите скрининга после подписания информированного согласия на участие в клиническом исследовании, при соответствии критериям включения и отсутствии критериев невключения, пациент рандомизировался в одну из 2 групп в зависимости от желания получать терапию: в 1-ю группу, Димефосфон, или во 2-ю группу с традиционным лечением. Основные критерии клинической эффективности – оценка по шкалам: Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA), тесту «Батарея лобной дисфункции» (Frontal Assessment Battery – FAB), модифицированному тесту Струпа. Второстепенным показателем, подтверждающим эффективность терапии, являлась оценка динамики данных цитохимического исследования (активности ферментов: СДГ, α -ГФДГ, ГДГ, ЛДГ в лимфоцитах периферической крови). Для обработки данных использовалась статистическая программа SPSS 15.

Результаты

Обследованы 97 пациентов, средний возраст 60,4 $\pm$ 9,5 года, мужчин – 69 (71,1%), женщин – 28 (28,9%). В 1-ю группу (Димефосфон) вошли 50 пациентов, во 2-ю группу (наблюдения) – 47. На 1-й день и через 10 дней наблюдения 15 паци-

*Dimethyloxobutylphosphonylethylate, № ЛС-002620, 2011-12-29; рег. №: ЛП-003523 от 24.03.2016; «Татхимфармпрепараты» ОАО, Россия.

Оценка когнитивных функций по шкалам MoCA и FAB через 10 сут терапии.

ентам проведен цитохимический анализ крови: из 1-й группы – 8 пациентам, из 2-й группы – 7 пациентам.

До лечения и через 10 дней терапии статистически значимых различий в 1 и 2-й группах при оценке когнитивных функций не выявлено (см. рисунок).

Однако в среднем в 1-й группе пациенты по шкале MoCA улучшили показатели на 2,8 балла, по шкале FAB – на 2,1 балла; во 2-й группе – на 1,6 и 1,2 балла соответственно.

Тест Струпа предназначен для диагностики когнитивного стиля гибкость/ригидность когнитивного контроля. Этот когнитивный стиль характеризует степень субъективной трудности в смене способов переработки информации в ситуации когнитивного конфликта. Ригидный контроль свидетельствует о трудностях в переходе от вербальных функций к сенсорно-перцептивным в силу низкой степени их автоматизации, тогда как гибкий – об относительной легкости такого перехода в силу высокой степени их автоматизации (табл. 1).

При анализе в 1-й группе показатели тестирования на 10-е сутки улучшились, статистически значимые значения различия ($r=0,9$; p -value 0,02).

Проведена диагностика когнитивного стиля гибкости/ригидности (табл. 2).

При анализе словесно-цветовой интерференции по модифицированному тесту Струпа в 1-й группе на 10-е сутки лечения эффект интерференции уменьшился в 1,6 раза, в 2-й группе – в 1,1 раза, что соответствует улучшению познавательного контроля, уменьшению ригидности мышления.

При оценке дополнительного показателя «вербальности» по модифицированному тесту Струпа получены следующие результаты: в 1-й группе сохраняются высокие значения этого показателя на 10-е сутки, свидетельствующие о преобладании словесного способа переработки информации, в 2-й группе он уменьшился, что свидетельствует о преобладании сенсорно-перцептивного способа переработки информации.

Дополнительная задача исследования – проведение оценки и сравнения митохондриальной активности ферментов в 2 группах при старте и через 10 дней терапии (табл. 3).

СДГ не только участвует в образовании энергии в митохондриях, но также играет роль в чувствительности клетки к кислороду и подавлении опухолей. Полученные результаты в обследованных группах показывают нормальную активность этого фермента при 1-м исследовании и на 10-е сутки (1-я группа: 18,86 и 18,5 ед.; 2-я группа: 18,3 и 19,1 ед.).

Отмечается низкая активность α -ГФДГ как при 1-м исследовании, так и на 10-е сутки наблюдения в обеих группах (1-я группа: 8,3 и 6,4 ед., 2-я группа: 7,9 и 6,0 ед.), что отражает сниженную устойчивость к окислительному стрессу в течение периода наблюдения.

ГДГ – цинк-содержащий митохондриальный фермент, участвующий в обмене аминокислот, отражает глубину цитолиза, отмечается тенденция к снижению степени его активности в 1-й группе на 10-е сутки терапии (с 10,1 до 9,3 ед.), в 2-й группе он оставался низким в течение 10 дней (8,1 и 8,2 ед.).

ЛДГ – важный маркер тканевой деструкции. Его показатель в обеих группах в пределах нормы на момент 1-го визита. Показатели его повышения на 10-е сутки во 2-й группе (с 11,8 до 13,0 ед.) статистически незначимы.

Таким образом, при проведении данного исследования не получены значимые изменения в показателях активности

Таблица 1. Результаты тестирования в 1 и 2-й группах при проведении модифицированного теста Струпа

Время, средние показатели, с	1-я группа		2-я группа	
	1-й день	10-й день	1-й день	10-й день
T1	92,5±55,1	88,24±40,07*	69,4±29,7	77,0±23,5
T2	123,2±67,7	92,2±17,68	94,0±46,3	44,8±15,2
T3	199,5±19,2	138,0±14,9	179,1±15,3	135±18,4

Примечание. T1 – время выполнения 1-й (слова) карты, T2 – время выполнения 2-й (цвет) карты, T3 – время выполнения 3-й (цветные слова) карты; *здесь и далее в табл. 2: $p<0,05$.

Таблица 2. Результаты тестирования: показатель ригидности/гибкости контроля в 1 и 2-й группах

Время, средние показатели	1-я группа		2-я группа	
	1-й день	10-й день	1-й день	10-й день
T3-T2	76	45,8*	94	91
T2/T1	1,3	1,04	1,03	0,5

Примечание. T3-T2 – разница во времени выполнения 3-й (цветные слова) и 2-й (цвет) карт, T2/T1 – соотношение времени выполнения 2-й (цвет) и 1-й (слова) карт.

Таблица 3. Показатели активности митохондриальных ферментов в обследуемых группах

Ферменты, ед.	Норма	1-я группа		2-я группа	
		1-й день	10-й день	1-й день	10-й день
СДГ	18,5–19	18,86±0,64	18,5±0,28	18,3±3,1	19,1±0,01
α -ГФДГ	9–12	8,3±1,3	6,4±0,01	7,9±1,8	6,0±0,01
ГДГ	9–12	10,1±0,17	9,3±0,02	8,1±0,1	8,2±0,01
ЛДГ	10–17	12,7±0,8	12,0±0,01	11,8±0,7	13,0±0,1

митохондриальных ферментов в обеих группах. Процессы нарушенного клеточного энергообмена наиболее ярко проявляются в остром периоде инсульта, и, вероятно, наши данные являются отражением стабилизации процесса.

В 1-й группе (n=50) 6 пациентов прекратили лечение препаратом Димефосфон. Из них только двое – из-за развившихся нежелательных явлений, связанных с приемом препарата: на 2 и 3-й день инфузии они отметили головокружение и чувство тяжести в животе (диспептические побочные эффекты указаны в инструкции к препарату), которые появлялись в момент внутривенного введения и проходили после остановки инфузии. Симптомы полностью купировались через пару часов самостоятельно. Введение Димефосфона остановлено двум пациентам из-за получения дополнительной информации: после дообследования у 1-го впервые установлен диагноз эпилепсии (при этом длительность заболевания составила 3 года, приступы редкие, за медицинской помощью по поводу пароксизмов не обращался), у 2-го – диффузные изменения в легких, симптом, требующий уточнения, что послужило критериями исключения. У одного пациента во время приема внутрь исследуемого препарата в течение 14 дней изменились показатели свертываемости крови, определяемые в динамике, что потребовало дообследования; нежелательное явление расценено как маловероятно связанное с приемом препарата Димефосфон, однако пациент отказался от дальнейшего участия и сообщил, что показатели нормализовались через 1 нед. У одного пациента на 13-е сутки развился повторный ишемический инсульт, что потребовало специализированного лечения, исследуемый препарат отменен, нежелательное явление расценено как маловероятно связанное с приемом Димефосфона.

Выводы

При оценке лобной функции (шкала FAB) и когнитивных функций (шкала MoCA) пациенты, принимавшие Димефосфон, улучшили показатели к 10-му дню терапии, достигая нормальных значений; у пациентов 2-й группы (наблюдения) когнитивная дисфункция сохранялась к 10-м суткам стационарного лечения. При проведении модифицированного теста Струпа показатель гибкости/ригидности контроля, автоматизации познавательных функций улучшился в 1-й группе на 10-е сутки.

В связи со сложившейся эпидемиологической ситуацией оценка результатов когнитивного тестирования в обследуемых группах через 2,5 мес недостоверна, так как ограничен контакт с пациентами. Однако при проведении телефонного контакта в 1-й группе пациенты и их родные отмечали устойчивый эффект от терапии в отношении когнитивных функций и демонстрировали позитивный настрой на дальнейшую реабилитацию. В 2-й группе пациенты чаще высказывали тревожные мысли, показывали апатию. В настоящее время исследование продолжается, и в дальнейшем будут опубликованы его результаты.

Митохондриальная активность ферментов у пациентов с инсультом требует дальнейшего изучения.

Заключение

При проведении данного исследования Димефосфон проявил себя как эффективный и хорошо переносимый препарат.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Прозрачность исследования. Спонсорская поддержка исследования: ОАО «Татхимфармпрепараты».

Литература/References

1. Миронов В.Ф., Бузыкин Б.И., Гараев Р.С., и др. Аналоги Димефосфона: фармакологический аспект. *Известия Академии наук. Сер. Химическая*. 2014; 63 (9): 2114–25 [Mironov VF, Buzykin BI, Garaev RS, et al. Dimephosphone Analogs: a Pharmacological aspect. *Russian Chemical Bulletin*. 2014; 63 (9): 2114–25 (in Russian)].
2. Берим М.Г., Брудная К.Б., Каримова З.Х., Ржевская Г.Ф. К вопросу об антитуберкулезной активности некоторых ФОС и нитросоединений. *Фармакология и токсикология фосфорорганических соединений и других биологически активных веществ*. 1969; 28: 31–3 [Berim M, Brudnaia KB, Karimova ZKh, Rzhetskaya GF. K voprosu ob antituberkuleznoi aktivnosti nekotorykh FOS i nitrosoedinenii. *Farmakologiya i toksikologiya fosfororganicheskikh soedinenii i drugikh biologicheskikh aktivnykh veshchestv*. 1969; 28: 31–3 (in Russian)].
3. Першин Г.Н., Богданова Н.С. О противогриппозной активности солей ониевок оснований. *Фармакология и токсикология*. 1969; 2: 209–20 [Pershin GN, Bogdanova NS. O protivogrippoznoi aktivnosti solei onievok osnovanii. *Farmakologiya i toksikologiya*. 1969; 2: 209–20 (in Russian)].
4. Дубинская С.Н., Зеленкова Н.П., Студенцова И.А. Клеточные механизмы антибластного действия глицифона. *Фармакология и токсикология фосфорорганических и других биологически активных веществ: тезисы докладов Российской конференции, посвященной 75-летию профессора И.В. Заиконниковой*. 1996; 3: 52 [Dubinskaya SN, Zelenkova NP, Studentsova IA. Kletchnye mekhanizmy antiblastomnogo deistviia glitsifona. *Farmakologiya i toksikologiya fosfororganicheskikh i drugikh biologicheskikh aktivnykh veshchestv: Tezisy dokladov Rossiiskoi konferentsii, posviashchennoi 75-letiiu professora I.V. Zaikonnikovoi*. 1996; 3: 52 (in Russian)].
5. Березовская И.В. К фармакологии производных аллил- и диаллилфосфиновой кислот. *Фармакология и токсикология*. 1991; 28: 215 [Berezovskaya IV. K farmakologii proizvodnykh allil- i diallilfosfinovoi kislot. *Farmakologiya i toksikologiya*. 1991; 28: 215 (in Russian)].
6. Семина И.И., Байчурина А.З., Салахутдинова Л.Р., и др. Антидепрессивное действие гидразидов 2-(гидрокс)хлорэтил-пара-К-диметиламинофенилфосфинилуксусной кислоты – КАПАХ (Сарах). *Фармакология и токсикология фосфорорганических и других биологически активных веществ: тезисы докладов Российской конференции, посвященной 75-летию профессора И.В. Заиконниковой*. 1996; 3: 121 [Semina II, Baichurina AZ, Salakhutdinova LR, et al. Antidepressivnoe deistvie gidrazida 2-(gidroks)khloretil-para-K-dimetilaminofenilfosfiniluksusnoi kisloty – KAPAKH (Сарах). *Farmakologiya i toksikologiya fosfororganicheskikh i drugikh biologicheskikh aktivnykh veshchestv: Tezisy dokladov Rossiiskoi konferentsii, posviashchennoi 75-letiiu professora I.V. Zaikonnikovoi*. 1996; 3: 121 (in Russian)].
7. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. М., 1982 [Luzhnikov EA. Klinicheskaya toksikologiya. Moscow, 1982 (in Russian)].
8. Гарифуллин Р.Ф., Данилов В.И., Каримов Р.Х. Реактивность церебральных сосудов у пациентов с сотрясанием головного мозга и возможности фармакологической коррекции ее нарушений. *Вестн. современной клинической медицины*. 2018; 11(5): 25–30 [Garifullin RF, Danilov VI, Karimov RH. Reaktivnost' tserebral'nykh sosudov u patsientov s sotriasiem golovnogo mozga i vozmozhnosti farmakologicheskoi korrektsii ee narushenii. *Vest. sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2018; 11(5): 25–30 (in Russian)]. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(5).25-30
9. Мамедов Х.И., Хузина Г.Р. Клинические эффекты препарата «Димефосфон» при дисциркуляторной энцефалопатии 1–2 стадии у больных с феноменом тесной задней черепной ямы: клинико-нейропсихологическое и МР-томографическое исследование. *Журн. международной медицины. Секция Неврология–Психиатрия*. 2015; 2 (13): 163–8 [Mamedov KH, Khuzina GR. Klinicheskie efekty preparata "Dimefosfon" pri distsirkuliatormoi entsefalopatii 1–2 stadii u bol'nykh s fenomenom tesnoi zadnei cherepnoi iamy: kliniko-neiropsikhologicheskoe i MR-tomograficheskoe issledovanie. *Zhurn. mezhnunarodnoi meditsiny. Sektsiya Nevrologiya–Psikhiatriya*. 2015; 2 (13): 163–8 (in Russian)].
10. Максимов М.Л., Малыгина А.И., Шикалева А.А. Фармакотерапия, проверенная временем: от механизмов к клинической эффективности. *РМЖ*. 2020; 9: 71–6 [Maximov ML, Malykhina AI, Shikaleva AA. Time-proved pharmacotherapy: from mechanisms to clinical efficacy. *RMJ*. 2020; 9: 71–6 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCOR.RU