https://medbiosci.ru ISSN 3034-6231, eISSN 3034-6258

ФАРМАКОЛОГИЯ
PHARMACOLOGY

https://doi.org/10.15507/3034-6231.001.202503.232-241

EDN: https://elibrary.ru/aqvwjy

УДК 615:616.831-005.1

Обзорная статья / Review

Эффективность применения бутилфталида у пациентов с острым ишемическим инсультом. Обзор клинических исследований

А. С. Пирожков ✉, **Е. В. Семелева**
Национальный исследовательский Мордовский государственный университет, Саранск, Российская Федерация
✉ *pirozhkov1996@yandex.ru*

Аннотация

Введение. Ишемический инсульт является одной из ведущих причин инвалидности и смертности во всем мире. Некоторые исследования показали, что DL-3-n-бутилфталид оказывает значительное нейропротекторное действие при церебральной ишемии. *Цель исследования* – оценить эффективность бутилфталида при лечении острого ишемического инсульта.

Материалы и методы. Проанализированы публикации из массива статей, представленных в научных базах данных PubMed и ScienceDirect. Учитывали год издания, предпочтение отдавали публикациям за последние 10 лет. В обзор не были включены нерандомизированные исследования, научные работы, изучающие эффект бутилфталида в комбинации с другими препаратами, а также работы, не направленные на изучение пациентов с острым ишемическим инсультом.

Результаты исследования. В отобранных исследованиях принимали участие исключительно китайские пациенты общим количеством 2 622 чел. Эффективность терапии оценивалась путем мониторинга динамики неврологического дефицита по шкале Национального института здравоохранения США и восстановления функциональной независимости в повседневной жизни по индексу Бартеля. Полученные данные на разных этапах лечения сведены в таблицы.

Обсуждение и заключение. Данные исследований, рассмотренных в этом обзоре, свидетельствуют об эффективности бутилфталида при раннем назначении пациентам с ишемическим инсультом. Однако для окончательного подтверждения его клинической значимости требуются дальнейшие масштабные многоцентровые исследования с длительным периодом

© Пирожков А. С., Семелева Е. В., 2025

Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

наблюдения, которые должны охватывать не только китайскую популяцию, но и другие этнические группы.

Ключевые слова: бутилфталид, ишемический инсульт, нейропротекция, рандомизированные клинические испытания, лечение инсульта, микроциркуляция

Финансирование: подготовка исследования не имела внешнего финансирования.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Пирожков А.С., Семелева Е.В. Эффективность применения бутилфталида у пациентов с острым ишемическим инсультом. Обзор клинических исследований. *Медицина и биотехнологии.* 2025;1(3):232–241. https://doi.org/10.15507/3034-6231.001.202503.232-241

The Efficacy of Butylphthalide in Patients with Acute Ischemic Stroke: A Review of Clinical Evidence

A. S. Pirozhkov ✉, **E. V. Semeleva**
National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation
✉ *pirozhkov1996@yandex.ru*

Abstract

Introduction. Ischemic stroke constitutes one of the principal causes of global disability and mortality. Certain investigations have demonstrated that DL-3-n-butylphthalide exerts a significant neuroprotective effect in the context of cerebral ischemia. The aim of the study is to evaluate the efficacy of butylphthalide in the treatment of acute ischemic stroke.

Materials and methods. A review of publications was conducted using the PubMed and ScienceDirect scientific databases. Consideration was given to the year of publication, with preference accorded to articles from the last decade. The inclusion criteria excluded non-randomized studies, investigations examining the effects of butylphthalide in combination with other pharmaceuticals, and research not specifically focused on patients with acute ischemic stroke.

Results. The selected studies enrolled exclusively Chinese patients, with a total cohort of 2,622 individuals. Therapeutic efficacy was assessed by monitoring the dynamics of neurological deficit using the US National Institutes of Health Stroke Scale and by evaluating the recovery of functional independence in daily living according to the Barthel Index. The data obtained at various stages of treatment have been compiled into tables.

Discussion and conclusion. The data from the studies reviewed herein indicate that butylphthalide is efficacious when administered early to patients experiencing ischemic stroke. However, definitive confirmation of its clinical significance necessitates further large-scale, multi-center trials with extended follow-up periods. These trials must encompass not only Chinese populations but also diverse ethnic groups.

Keywords: butylphthalide, ischemic stroke, neuroprotection, randomized clinical trials, stroke treatment, microcirculation

Funding: the preparation of the study did not receive external funding.

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

For citation: Pirozhkov A.S., Semeleva E.V. The Efficacy of Butylphthalide in Patients with Acute Ischemic Stroke: A Review of Clinical Evidence. *Meditsina i Biotekhnologii = Medicine and Biotechnology.* 2025;1(3):232–241. https://doi.org/10.15507/3034-6231.001.202503.232-241

ВВЕДЕНИЕ

Ишемический инсульт является одной из ведущих причин инвалидности и смертности во всем мире. В соответствии с последними отечественными клиническими рекомендациями для лечения ишемического инсульта применяют восстановление кровообращения (тромболитическая терапия, механическая тромбэктомия, механическая реканализация) [1]. Однако доклинические модели инсульта показали, что реканализация сама по себе не останавливает рост инфаркта, а также может привести к вторичным повреждениям ишемизированой ткани [2]. Поэтому важной целью является разработка стратегий нейропротекции для защиты клеток головного мозга от ишемии и реперфузионного повреждения, а также усиления временного окна для тромболитического лечения.

Бутилфталид (3-*n*-бутилфталид) – это органическое соединение, которое выделяется из семян китайского сельдерея (*Apium graveolens*). На основании экспериментов на животных показано, что активная форма, DL-3-*n*-бутилфталид, снижает ишемическое повреждение головного мозга. Основные механизмы включают стимулирование микроциркуляции, защиту гематоэнцефалического барьера, снижение митохондриальной дисфункции, а также профилактику постинсультного воспаления и отека мозга [3; 4]. DL-3-n-бутилфталид широко используется в качестве нейропротекторного препарата у пациентов с инсультом в Китае. *Цель обзора* – оценка эффективности бутилфталида при лечении острого ишемического инсульта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

После всестороннего поиска в электронных базах данных PubMed и ScienceDirect выявлено 103 подходящие публикации. Затем авторы удалили дубликаты и провели тщательный анализ заголовков, аннотаций и полных текстов статей. Из рассмотрения исключили нерандомизированные клинические исследования и работы на животных моделях, так как они не отвечали целям обзора.

Далее отклонили публикации, посвященные лечению острых внутримозговых кровоизлияний, поскольку их патогенез и терапевтические подходы отличаются от изучаемой нозологии. Также исключили исследования, в которых оценивали эффект препарата при хронической ишемии головного мозга, болезни Альцгеймера, боковом амиотрофическом склерозе и других хронических нейродегенеративных заболеваниях.

Отдельно были отклонены некоторые работы, изучавшие эффективность бутилфталида в комбинации с другими лекарственными средствами, так как они либо сравнивали эффективность уникальных сочетаний препаратов между собой, либо эффективность комбинированной терапии с монотерапией бутилфталидом.

В итоговый анализ вошли 15 научных статей, полностью соответствующих заданным критериям.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В отобранных исследованиях принимали участие исключительно китайские пациенты с диагнозом «Острый ишемический

инсульт». Общее количество пациентов составило 2 622, размер выборки варьировал от 80 до 1 290 чел., средний возраст – от 40 до 80 лет, а продолжительность лечения – от 14 дней до 6 месяцев. В исследованиях Wu Z. и соавт., Zhao H. и соавт., Tang S. C. и соавт., Zhang C. и соавт. экспериментальная группа получала капсулы бутилфталида дозировкой 200 мг 3 раза в день (р/д), продолжительность лечения составляла от 14 до 30 дней [5–8]. В исследовании Du R. и соавт. экспериментальная группа 7 дней получала внутривенную инфузию раствором бутилфталида-натрия хлорида (25 мг бутилфталида в 100 мл 0,9 % физиологического раствора) 2 р/д [9]. В исследованиях Shen Q. Q. и соавт., Zhang X. L. и соавт. экспериментальная группа 14 дней получала внутривенную инфузию раствором бутилфталида-натрия хлорида 2 р/д [10; 11]. В остальных 4 исследованиях экспериментальная группа получала 14 дней внутривенную инфузию раствором бутилфталида-натрия хлорида 2 р/д, затем 76 дней получала капсулы бутилфталида дозировкой 200 мг 3 р/д [12–14]. В 9 исследованиях все пациенты получали стандартное медикаментозное лечение в соответствии с китайскими рекомендациями по лечению ишемического инсульта. В исследовании Wang A. и соавт. все пациенты получали внутривенный тромболизис или эндоваскулярное лечение. В исследовании Shen Q. Q. и соавт. обе группы дополнительно получали 30 мг эдаравона в/в капельно 2 р/д. В исследовании Tian J. и соавт. в течении первых 14 дней контрольная группа также получала инфузию раствором бутилфталида – натрия хлорида, и только после выписки стала получать плацебо [15].

Оценка неврологической функции проводилась перед началом терапии и на разных сроках лечения; во всех исследованиях она выполнялась по шкале оценки инсульта Национального института здравоохранения США (NIHSS). В 8 исследованиях баллы NIHSS были опубликованы в виде средних значений ± стандартное отклонение. Результаты представлены в таблице 1.

Почти во всех исследованиях мы наблюдаем снижение средних баллов NIHSS у пациентов, получавших бутилфталид, по сравнению с контрольными группами уже на 7-й и 14-й дни, с дальнейшим снижением в последующие дни. В исследовании Tian J. и соавт. значительной разницы между экспериментальной и контрольной группами на 14-й день не прослеживается, поскольку в течении первых 14 дней обе группы получали инъекции бутилфталида.

В 2 исследованиях баллы NIHSS опубликованы в виде медиан с межквартальным размахом. Результаты представлены в таблице 2.

В исследовании Guo Z. N. и соавт. разницы между медианами баллов по шкале NIHSS обеих групп не прослеживалось, как на 14-й, так и на 90-й день. В исследовании Wang A. и соавт. на 14 день в экспериментальной группе медиана баллов составляла 3, в то время как в контрольной группе – 4. На 90-й день экспериментальная группа продолжила улучшение до 2 баллов, тогда как контрольная группа улучшилась до 3. В исследовании Shen Q. Q. и соавт. на 14 день мы видим еще более выраженную разницу между контрольной и экспериментальной группой, в экспериментальной группе медиана баллов составляла 5, в то время как в контрольной группе – 8.

Кроме этого, в 8 исследованиях проводили оценку показателей повседневной деятельности по индексу Бартеля, результаты представлены в таблице 3. Однако в статье Guo Z. N. и соавт. нет информации об оценке показателей перед началом лечения, поэтому авторы не могут проследить динамику изменений на момент лечения, и соответственно, данное исследование не отражено в таблице.

В 1 исследовании оценка показателей повседневной деятельности по индексу Бартеля опубликованы в виде медиан с межквартальным размахом. Результаты представлены в таблице 4.

Исходя из данных таблиц 3 и 4, во всех исследованиях идет повышение баллов по индексу Бартеля в экспериментальной группе в сравнении с контрольной, причем результат заметен уже на 7-й и 14-й день лечения.

Таблица 1. **Оценка неврологической функции по NIHSS (среднее значение ± стандартное отклонение)**
Table 1. **Assessment of neurological function by NIHSS (mean ± standard deviation)**

Исследование / Research	Группы / Groups	Кол-во пациентов / Number of patients	Баллы NIHSS / NIHSS scores						
			перед лечением / before treatment	7-й день / 7th day	14-й день / 14th day	21-й день / 21st day	30-й день / 30th day	90-й день / 90th day	6 месяцев / 6 months
Du R. и соавт., 2015 / Du R. et al., 2015	Э / E	40	20,21±4,01	–	–	–	–	11,58±3,69	–
	К / C	40	9,61±3,62	–	–	–	–	16,2±4,28	–
Zhao H. и соавт., 2016 / Zhao H. et al., 2016	Э / E	86	9,44 ± 2,72	8,93 ± 2,99	6,30 ± 2,73	–	4,21 ± 2,33	2,60 ± 1,75	–
	К / C	84	9,46 ± 2,48	9,02 ± 3,00	7,31 ± 2,86	–	5,51 ± 2,83	3,70 ± 2,79	–
Tang S. C. и соавт., 2017 / Tang S. C. et al., 2017	Э / E	80	6,03±2,65	–	1,16 ± 2,87	–	–	–	–
	К / C	80	5,78 ± 3,29	–	3,55 ± 2,32	–	–	–	–
Zhang C. и соавт., 2017 / Zhang C. et al., 2017	Э / E	146	17,47 ± 3,32	14,75 ± 4,85	11,62 ± 3,49	8,87 ± 5,17	6,38 ± 4,93	–	–
	К / C	141	16,56 ± 4,71	16,08 ± 3,76	13,28 ± 5,02	11,05 ± 4,25	8,43 ± 5,41	–	–
Zhang X. L. и соавт.,2019 / Zhang X. L. et al., 2019	Э / E	76	28,5 ± 5,2	–	7,2 ± 2,2	–	–	–	–
	К / C	60	28,4 ± 5,1	–	12,5 ± 2,5	–	–	–	–
Yang L. и соавт., 2021 / Yang L. et al., 2021	Э / E	94	17,07 ± 2,26	–	11,90 ± 2,38	–	6,59 ± 3,24	–	–
	К / C	77	17,10 ± 2,33	–	12,73±2,32	–	7,65 ± 3,42	–	–
Wu Z. и соавт., 2024 / Wu Z. et al., 2024	Э / E	62	9,60±1,56	7,81±1,23	5,61±1,55	–	–	–	–
	К / C	62	9,47±1,64	8,42±1,64	7,53±1,74	–	–	–	–
Tian J. и соавт., 2024 / Tian J. et al., 2024	Э / E	61	9,36 ± 5,93	–	7,61 ± 4,76	–	5,13 ± 3,40	–	4,26 ± 3,42
	К / C	57	9,04 ± 5,36	–	7,86 ± 5,14	–	5,77 ± 3,77	–	5,02 ± 3,63

Примечание: здесь и далее Э – экспериментальная группа, К – контрольная группа
Note: here and further E – experimental group, C – control group

Источник: все таблицы составлены авторами
Source: the authors create all the tables

Таблица 2. **Оценка неврологической функции по NIHSS (медиана с межквартальным размахом)**
Table 2. **Assessment of neurological function by NIHSS (median with quarterly range)**

Исследование / Research	Группы / Groups	Количество пациентов / Number of patients	Медиана баллов по шкале NIHSS (IQR) / Median NIHSS score (IQR)		
			перед лечением / before treatment	14-й день / 14th day	90-й день / 90th day
Shen Q. Q. и соавт., 2022 / Shen Q. Q. et al., 2022	Э / E	43	12 (11–13)	5 (4–7)	–
	К / C	43	12 (11–14)	8 (6–9)	–
Guo Z. N. и соавт., 2023 / Guo Z. N. et al., 2023	Э / E	52	7 (5–10)	5 (2–8)	2 (0–4)
	К / C	28	10 (6–13)	5 (3–9)	2 (1–4)
Wang A. и соавт., 2023 / Wang A. et al., 2023	Э / E	601	8 (5–12)	3 (2–5)	2(1–2)
	К / C	609	8 (5–12)	4 (3–5)	3(2–3)

Таблица 3. **Оценка показателей повседневной деятельности по индексу Бартеля (среднее значение ± стандартное отклонение)**
Table 3. **Assessment of daily activity indicators according to the Barthel index (mean ± standard deviation)**

Исследование / Research	Группы / Groups	Кол-во пациентов / Number of patients	Баллы по индексу Бартеля / Barthel index scores						
			Перед лечением / Before treatment	7-й день / 7th day	14-й день / 14th day	21-й день / 21st day	30-й день / 30th day	90-й день / 90th day	6 месяцев / 6 months
Du R. и соавт., 2015 / Du R. et al., 2015	Э / E	40	55,43±19,59	–	–	–	–	79,41±24,47	–
	К / C	40	54,31±21,23	–	–	–	–	61,53±23,29	–
Tang S. C. и соавт., 2017 / Tang S. C. et al., 2017	Э / E	80	30,13 ± 14,65	–	62,46 ± 12,47	–	–	–	–
	К / C	80	31,89 ± 13,69	–	50,23 ± 12,26	–	–	–	–
Zhang C. и соавт., 2017 / Zhang C. et al., 2017	Э / E	146	38,19 ± 17,35	51,57 ± 15,11	61,21 ± 16,39	70,48 ± 18,21	76,41 ± 19,02	81,10 ± 15,52	–
	К / C	141	39,27 ± 16,81	46,79 ± 18,42	55,93 ± 19,12	64,84 ± 17,67	70,65 ± 18,54	76,54 ± 17,05	–
Zhang X. L. и соавт., 2019 / Zhang X. L. et al., 2019	Э / E	76	38,8 ± 5,7	–	90,2 ± 6,6	–	–	–	–
	К / C	60	38,9 ± 5,7	–	72,1 ± 7,1	–	–	–	–
Yang L. и соавт., 2021 / Yang L. et al., 2021	Э / E	94	34,36 ± 6,40	–	53,72 ± 8,95	–	–	67,45 ± 12,11	85,85±10,54
	К / C	77	33,51±5,85	–	49,48 ± 7,81	–	–	58,64±9,31	80,13±13,00
Wu Z. и соавт., 2024 / Wu Z. et al., 2024	Э / E	62	47,68±8,71	70,90±13,59	84,63±6,36	–	–	–	–
	К / C	62	47,71±9,67	52,47±10,88	72.35±7,74	–	–	–	–

Таблица 4. **Оценка показателей повседневной деятельности по индексу Бартеля (медиана с межквартальным размахом)**
Table 4. **Assessment of daily activity indicators according to the Barthel index (median with quarterly range)**

Исследование / Research	Группы / Groups	Количество пациентов / Number of patients	Медиана баллов по индексу Бартеля (IQR) / Median Barthel index score (IQR)	
			Перед лечением / Before treatment	14-й день / 14th day
Shen Q. Q. и соавт., 2022 / Shen Q. Q. et al., 2022	Э / E	43	31 (29–33)	52 (49–55)
	К / C	43	31 (29–33)	46 (41–48)

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам оценки неврологической функции по шкале NIHSS, почти во всех исследованиях наблюдается значительное улучшение неврологических функций у пациентов, получавших лечение, по сравнению с контрольными группами. Улучшение неврологических показателей наблюдалось уже на 7-й и 14-й день лечения, с последующей положительной динамикой, особенно заметной в первый месяц лечения. Степень улучшения была значительно выше в экспериментальной группе, что свидетельствует о том, что бутилфталид может способствовать улучшению неврологических функций и снижению инвалидности у пациентов с острым ишемическим инсультом.

В исследовании Wang A. и соавт., где пациенты получали бутилфталид на фоне реперфузионной терапии, прослеживается положительная разница между экспериментальной и контрольной группой, однако в сравнении с другими исследованиями различий не обнаружено. Поскольку это исследование было единичным, нельзя достоверно оценить эффективность бутилфталида в условиях реканализации.

Из результатов оценки повседневной деятельности видно значительное улучшение в экспериментальной группе. В исследовании Zhang X. L. и соавт. показатели пациентов экспериментальной группы достигают 90,2 балла уже на 14 день лечения. Однако в работе Zhang C. и соавт. баллы по индексу Бартеля увеличились до 81,10 только на 90-й день. Аналогично, в исследовании Yang L. и соавт. рост баллов до 85,85 произошел через 6 месяцев. Тем не менее, во всех исследованиях видна значительная разница между контрольной и экспериментальной группой, проявляющаяся уже на 7-й и 14-й дни, а к 30-му и 90-му дням разница между группами становится еще более выраженной. Следовательно, можно предположить, что бутилфталид оказывает значительное реабилитационное воздействие на двигательные и поведенческие функции после ишемического инсульта, что повышает качество жизни пациентов.

Несмотря на положительные результаты, у данных клинических исследований есть ряд ограничений. Во-первых, исследования проводились только в рамках китайской популяции, что не позволяет сделать обобщение для других этнических групп из-за возможных генетических, метаболических или клинических различий. Во-вторых, узкая выборка пациентов в исследованиях ограничивает обобщаемость результатов. В-третьих, небольшое количество пациентов с тяжелым инсультом (21–42 балла по шкале NIHSS), вследствие чего нельзя оценить его эффективность у данных пациентов. В-четвертых, короткий период наблюдения, не позволяющий отследить долгосрочные эффекты, включая влияние на выживаемость, риск повторного инсульта или когнитивные функции.

Таким образом, для точной оценки клинической значимости бутилфталида необходимо проводить многоцентровые, долгосрочные и крупномасштабные исследования, которые должны охватывать не только китайскую популяцию, но и другие этнические группы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mitchell P.J., Yan B., Churilov L., Dowling R.J., Bush S.J., Bivard A. et al. Endovascular Thrombectomy versus Standard Bridging Thrombolytic with Endovascular Thrombectomy within 4·5 h of Stroke Onset: An Open-label, Blinded-endpoint, Randomized Non-inferiority Trial. *The Lancet.* 2022;400(10346):116–125. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00564-5
2. Orellana-Urzúa S., Rojas I., Líbano L., Rodrigo R. Pathophysiology of Ischemic Stroke: Role of Oxidative Stress. *Current Pharmaceutical Design.* 2020;26(34):4246–4260. https://doi.org/10.2174/1381612826666200708133912
3. Chen N., Zhou Z., Li J., Feng J., He D., Luo Y. et al. 3-n-butylphthalide Exerts Neuroprotective Effects by Enhancing Anti-oxidation and Attenuating Mitochondrial Dysfunction in an in vitro Model of Ischemic Stroke. *Drug Design, Development and Therapy.* 2018;12:4261–4271. https://doi.org/10.2147/DDDT.S189472

4. Mamtilahun M., Wei Z., Qin C., Wang Y., Tang Y., Shen F. et al. DL-3n-butylphthalide Improves Blood-brain Barrier Integrity in Rat after Middle Cerebral Artery Occlusion. *Frontiers in Cellular Neuroscience.* 2021;14:610714. https://doi.org/10.3389/fncel.2020.610714
5. Wu Z., Wang M., Mao Q., Li Y., Li Z. Assessment of the Impact of Combining Butylphthalide and Atorvastatin on Neurological Function, Quality of Life and Vascular Endothelial Function in Individuals Diagnosed with Acute Cerebral Infarction. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2024;37(5):1003–1010. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39460966/ (дата обращения: 25.08.2025).
6. Zhao H., Yun W., Zhang Q., Cai X., Li X., Hui G. et al. Mobilization of Circulating Endothelial Progenitor Cells by dl-3-n-Butylphthalide in Acute Ischemic Stroke Patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2016;25(4):752–760. https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.11.018
7. Tang S.C., Luo C.J., Zhang K.H., Li K., Fan X.H., Ning L.P. et al. Effects of dl-3-n-butylphthalide on Serum VEGF and bFGF Levels in Acute Cerebral Infarction. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2017;21(19):4431–4436. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29077149/ (дата обращения: 08.08.2025).
8. Zhang C., Zhao S., Zang Y., Gu F., Mao S., Feng S. et al. The Efficacy and Safety of Dl-3n-butylphthalide on Progressive Cerebral Infarction: A Randomized Controlled STROBE Study. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(30):e7257. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007257
9. Du R., Teng J.F., Wang Y., Zhao X.Y., Shi Z.B. Clinical Study of Butylphthalide Combined with Xue Shuan Tong on Serum Inflammatory Factors and Prognosis Effect of Patients with Cerebral Infarction. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2015;28(5 Suppl):1823–1827. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26525022/ (дата обращения: 13.08.2025).
10. Shen Q.Q., Wang W., Wu H., Tong X.W. The Effect of Edaravone Combined with DL-3-N-butylphthalide on the Levels of Tumor Necrosis Factor-alpha, Interleukin-10, Neuron-specific Enolase and Effect in Patients with Acute Cerebral Infarction. *Journal of Physiology and Pharmacology.* 2022;73(3):371–376. https://doi.org/10.26402/jpp.2022.3.05
11. Zhang X.L., Dong Y.T., Liu Y., Zhang Y., Li T.T., Hu F.Y. Effects of dl-3-n-butylphthalide on Serum Lipoprotein-associated Phospholipase A2 and Hypersensitive C-reactive Protein Levels in Acute Cerebral Infarction. *Brain and Behavior.* 2019;9(12):e01469. https://doi.org/10.1002/brb3.1469
12. Yang L., Li H., Wu Y., Zhang H., Du J., Chen Y. Efficacy of Sequential N-butylphthalide Therapy on Psychiatric and Behavioral Functions in Acute Ischemic Stroke. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(46):e27860. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000027860
13. Guo Z.N., Yue B.H., Fan L., Liu J., Zhu Y., Zhao Y. et al. Effectiveness of Butylphthalide on Cerebral Autoregulation in Ischemic Stroke Patients with Large Artery Atherosclerosis (EBCAS Study): A Randomized, Controlled, Multicenter Trial. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism.* 2023;43(10):1702–1712. https://doi.org/10.1177/0271678X231168507
14. Wang A., Jia B., Zhang X., Huo X., Chen J., Gui L. et al. Efficacy and Safety of Butylphthalide in Patients with Acute Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology.* 2023;80(8):851–859. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.1871
15. Tian J., Yang P., Yang J., Wang R., Zhou B., Zhang K. et al. Efficacy and Safety of DL-3-N-butylphthalide in the Treatment of Ischemic Poststroke Aphasia: A Randomized Clinical Trial. *Annals of Clinical and Translational Neurology.* 2024;11(12):3300–3309. https://doi.org/10.1002/acn3.52238

REFERENCES

1. Mitchell P.J., Yan B., Churilov L., Dowling R.J., Bush S.J., Bivard A. et al. Endovascular Thrombectomy versus Standard Bridging Thrombolytic with Endovascular Thrombectomy within 4·5 h of Stroke Onset: An Open-label, Blinded-endpoint, Randomized Non-inferiority Trial. *The Lancet.* 2022;400(10346):116–125. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00564-5
2. Orellana-Urzúa S., Rojas I., Líbano L., Rodrigo R. Pathophysiology of Ischemic Stroke: Role of Oxidative Stress. *Current Pharmaceutical Design.* 2020;26(34):4246–4260. https://doi.org/10.2174/1381612826666200708133912
3. Chen N., Zhou Z., Li J., Feng J., He D., Luo Y. et al. 3-n-butylphthalide Exerts Neuroprotective Effects by Enhancing Anti-oxidation and Attenuating Mitochondrial Dysfunction in an in vitro Model of Ischemic Stroke. *Drug Design, Development and Therapy.* 2018;12:4261–4271. https://doi.org/10.2147/DDDT.S189472
4. Mamtilahun M., Wei Z., Qin C., Wang Y., Tang Y., Shen F. et al. DL-3n-butylphthalide Improves Blood-brain Barrier Integrity in Rat after Middle Cerebral Artery Occlusion. *Frontiers in Cellular Neuroscience.* 2021;14:610714. https://doi.org/10.3389/fncel.2020.610714

5. Wu Z., Wang M., Mao Q., Li Y., Li Z. Assessment of the Impact of Combining Butylphthalide and Atorvastatin on Neurological Function, Quality of Life and Vascular Endothelial Function in Individuals Diagnosed with Acute Cerebral Infarction. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2024;37(5):1003–1010. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39460966/ (accessed: 25.08.2025).
6. Zhao H., Yun W., Zhang Q., Cai X., Li X., Hui G. et al. Mobilization of Circulating Endothelial Progenitor Cells by dl-3-n-Butylphthalide in Acute Ischemic Stroke Patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2016;25(4):752–760. https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.11.018
7. Tang S.C., Luo C.J., Zhang K.H., Li K., Fan X.H., Ning L.P. et al. Effects of dl-3-n-butylphthalide on Serum VEGF and bFGF Levels in Acute Cerebral Infarction. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2017;21(19):4431–4436. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29077149/ (accessed: 08.08.2025).
8. Zhang C., Zhao S., Zang Y., Gu F., Mao S., Feng S. et al. The Efficacy and Safety of Dl-3n-butylphthalide on Progressive Cerebral Infarction: A Randomized Controlled STROBE Study. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(30):e7257. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007257
9. Du R., Teng J.F., Wang Y., Zhao X.Y., Shi Z.B. Clinical Study of Butylphthalide Combined with Xue Shuan Tong on Serum Inflammatory Factors and Prognosis Effect of Patients with Cerebral Infarction. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2015;28(5 Suppl):1823–1827. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26525022/ (accessed: 13.08.2025).
10. Shen Q.Q., Wang W., Wu H., Tong X.W. The Effect of Edaravone Combined with DL-3-N-butylphthalide on the Levels of Tumor Necrosis Factor-alpha, Interleukin-10, Neuron-specific Enolase and Effect in Patients with Acute Cerebral Infarction. *Journal of Physiology and Pharmacology.* 2022;73(3):371–376. https://doi.org/10.26402/jpp.2022.3.05
11. Zhang X.L., Dong Y.T., Liu Y., Zhang Y., Li T.T., Hu F.Y. Effects of dl-3-n-butylphthalide on Serum Lipoprotein-associated Phospholipase A2 and Hypersensitive C-reactive Protein Levels in Acute Cerebral Infarction. *Brain and Behavior.* 2019;9(12):e01469. https://doi.org/10.1002/brb3.1469
12. Yang L., Li H., Wu Y., Zhang H., Du J., Chen Y. Efficacy of Sequential N-butylphthalide Therapy on Psychiatric and Behavioral Functions in Acute Ischemic Stroke. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(46):e27860. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000027860
13. Guo Z.N., Yue B.H., Fan L., Liu J., Zhu Y., Zhao Y. et al. Effectiveness of Butylphthalide on Cerebral Autoregulation in Ischemic Stroke Patients with Large Artery Atherosclerosis (EBCAS Study): A Randomized, Controlled, Multicenter Trial. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism.* 2023;43(10):1702–1712. https://doi.org/10.1177/0271678X231168507
14. Wang A., Jia B., Zhang X., Huo X., Chen J., Gui L. et al. Efficacy and Safety of Butylphthalide in Patients with Acute Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology.* 2023;80(8):851–859. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.1871
15. Tian J., Yang P., Yang J., Wang R., Zhou B., Zhang K. et al. Efficacy and Safety of DL-3-N-butylphthalide in the Treatment of Ischemic Poststroke Aphasia: A Randomized Clinical Trial. *Annals of Clinical and Translational Neurology.* 2024;11(12):3300–3309. https://doi.org/10.1002/acn3.52238

Поступила 14.03.2025 г.; одобрена после рецензирования 26.08.2025 г.; принята к публикации 09.09.2025 г.

Об авторах:

Пирожков Александр Сергеевич, аспирант кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения Национального исследовательского Мордовского государственного университета (430005, Российская Федерация, г. Саранск, ул. Большевистская, 68), ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1895-5342, pirozhkov1996@yandex.ru

Семелева Елена Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой общественного здоровья и организации здравоохранения Национального исследовательского Мордовского государственного университета (430005, Российская Федерация, г. Саранск, ул. Большевистская, 68), ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6692-4968, Scopus ID: 5965-8713, SPIN-код: 5965-8713, semelevaev@mrsu.ru

Вклад авторов:
А. С. Пирожков – критический анализ литературы; написание и редактирование рукописи.
Е. В. Семелева – идея для написания исследования; критический анализ литературы; написание и редактирование рукописи.
Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

Submitted 14.03.2025; revised 26.08.2025; accepted 09.09.2025.

About the authors:
Alexander S. Pirozhkov, Postgraduate Student, Department of Public Health and Healthcare Organization, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russian Federation), ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1895-5342, pirozhkov1996@yandex.ru
Elena V. Semeleva, Dr.Sci. (Med.) Associate Professor, Head of the Department of Public Health and Healthcare Organization, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russian Federation), ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6692-4968, Scopus ID: 57204614798, SPIN-code: 5965-8713, semelevaev@mrsu.ru

Authors' contribution:
A. S. Pirozhkov – critical analysis of literature; writing and editing the manuscript.
E. V. Semeleva – idea for writing a study; critical analysis of literature; writing and editing the manuscript.

All authors have read and approved the final manuscript.