

Эффективность и безопасность терапии лекарственными препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 у пациентов с хронической ишемией головного мозга

© Л.А. ШЕПАНКЕВИЧ^{1,2}, Ю.А. НИКОЛАЕВ¹, Е.В. ТАНЕЕВА³, М.А. ПЕРВУНИНСКАЯ¹, М.С. ШЕПАНКЕВИЧ^{1,2}

¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия;

²ФГБОУ «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

³ГБУЗ НО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение эффективности и безопасности последовательной терапии препаратом Мексидол, применяемого внутривенно капельно (500 мг 1 раз в день) в течение 14 дней, с последующим приемом пероральной формы Мексидол ФОРТЕ 250 в дозе 250 мг 3 раза в день в течение 60 дней у больных пожилого возраста с хронической ишемией мозга (ХИМ) на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза.

Материал и методы. В открытое проспективное наблюдательное исследование включены 60 пациентов с установленным диагнозом ХИМ, подтвержденным результатами нейровизуализации. Все пациенты проходили обследование с оценкой нейропсихологического статуса (MoCA тест), выраженности астении (шкала MFI-20), эмоционального состояния (шкала тревоги и депрессии Гамильтона), двигательных функций (формализованная клиническая шкала оценки двигательной активности пожилых Тинетти). Эффективность проводимой терапии оценивали по опроснику качества жизни (SF-36).

Результаты. Результаты исследования показали высокую эффективность и безопасность последовательной терапии Мексидолом в отношении купирования астенических и эмоциональных нарушений, улучшения состояния когнитивных функций, повышения качества жизни больных. Максимальный эффект имел место после окончания полного курса терапии. Показаны высокая приверженность пациентов проводимой терапии, низкая частота нежелательных явлений.

Заключение. Последовательное применение внутривенного введения Мексидола с последующим пероральным назначением препарата Мексидол ФОРТЕ 250 является эффективным и безопасным способом лечения больных с ХИМ.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, артериальная гипертензия, атеросклероз, этилметилгидроксипиридина сукцинат, мексидол, мексидол форте 250, когнитивные нарушения.

Информация об авторах:

Щепанкевич Л.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6951-2205>

Николаев Ю.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1690-6080>

Танеева Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-6538-6069>

Первунинская М.А. — <https://orcid.org/0000-0001-7150-6576>

Щепанкевич М.С. — <https://orcid.org/0000-0001-5141-3292>

Автор, ответственный за переписку: Щепанкевич Л.А. — e-mail: shepankevich@rambler.ru

Как цитировать:

Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Танеева Е.В., Первунинская М.А., Щепанкевич М.С. Эффективность и безопасность терапии лекарственными препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10):32–37. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110132>

The efficacy and safety study of Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic cerebral ischemia

© L.A. SHCHEPANKEVICH^{1,2}, YU.A. NIKOLAEV¹, E.V. TANEEVA³, M.A. PERVUNINSKAYA¹, M.S. SHCHEPANKEVICH^{1,2}

¹Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

³State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

Abstract

Objective. To study the efficacy and safety of sequential Mexidol therapy, administered intravenously (500 mg once a day) for 14 days, followed by taking the oral form Mexidol FORTE 250 at a dose of 250 mg (1 tablet) 3 times a day for 60 days in elderly patients with chronic cerebral ischemia (CCI) on the background of arterial hypertension and atherosclerosis.

Material and methods. An open prospective observational study included 60 patients with an established diagnosis (CCI), confirmed by the results of neuroimaging. All patients were examined with an assessment of neuropsychological status (MoCA test), severity of asthenia (scale MFI-20), emotional state (Hamilton anxiety and depression scale), motor functions (formalized clinical

scale for assessing motor activity of elderly Tinetti). The effectiveness of the therapy was evaluated according to the quality of life questionnaire (SF-36).

Results. The results of the study showed the high efficiency and safety of sequential therapy with Mexidol in relation to the relief of asthenic and emotional disorders, improving the state of cognitive functions, improving the quality of life of patients. The maximum effect occurred after the end of the full course of therapy. High adherence of patients to the therapy, low frequency of adverse events are shown.

Conclusion. Sequential use of intravenous administration of Mexidol followed by oral administration of Mexidol FORTE 250 is an effective and safe way to treat patients with CCI.

Keywords: chronic cerebrovascular disease, arterial hypertension, atherosclerosis, ethylmethylhydroxypyridine succinate, mexidol, mexidol forte 250, cognitive impairment.

Information about the authors:

Shchepankevich LA. — <https://orcid.org/0000-0001-6951-2205>

Nicolaev YuA — <https://orcid.org/0000-0002-1690-6080>

Taneeva EV — <https://orcid.org/0000-0002-6538-6069>

Pervuninskaya MA — <https://orcid.org/0000-0001-7150-6576>

Shchepankevich MS — <https://orcid.org/0000-0001-5141-3292>

Corresponding author: Shchepankevich L.A. — e-mail: shepankevich@rambler.ru

To cite this article:

Shchepankevich LA, Nicolaev YuA, Taneeva EV, Pervuninskaya MA, Shchepankevich MS. The efficacy and safety study of Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic cerebral ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10):32–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110132>

Сосудистые заболевания головного мозга представляют актуальную проблему современной медицины. С увеличением доли пожилых среди населения планеты эта проблема приобретает исключительную значимость как в медицинском, так и в социальном аспектах [1]. В РФ насчитывается более 3 миллионов больных, страдающих хроническими нарушениями мозгового кровообращения, что, согласно последним статистическим данным, в два раза больше, чем десять лет назад [2]. Основными клиническими проявлениями хронической ишемией головного мозга (ХИМ) являются различные неврологические и когнитивные расстройства, обусловленные церебральной микроангиопатией. Результаты проспективных исследований свидетельствуют о прогрессировании когнитивных нарушений от легких и умеренных изменений до тяжелой деменции у больных с ХИМ, особенно у лиц пожилого возраста. Учитывая тенденцию к увеличению продолжительности жизни в большинстве стран, рост доли лиц пожилого и старческого возраста, актуальным является поддержание достаточной социальной активности пожилых с ХИМ с целью снижения риска развития тяжелой деменции [2, 3].

Долгое время обсуждается вопрос о механизмах формирования ХИМ. Основными факторами, инициирующими патоморфологические нарушения мозгового вещества при ХИМ, являются артериальная гипертензия (АГ), артериосклероз, липогиалиноз мелких церебральных артерий, атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы и пр. Наиболее важным фактором риска поражения сосудистой системы головного мозга является гипертоническая болезнь и симптоматическая АГ, при повышении артериального давления сопровождающиеся срывом ауторегуляции мозгового кровообращения и нарастающим ишемическим повреждением нейронов [3, 4].

Появление высокотехнологичных методов прижизненной диагностики, оценки состояния головного мозга и цереброваскулярной системы, показали что длительное патологическое влияние АГ, сахарного диабета, артериосклероза инициирует диффузные изменения глубинных

подкорковых структур головного мозга, приводя к гипертонической болезни белого вещества (ГИБВ). Наличие ГИБВ, расширение периваскулярных пространств, очаги различной давности перенесенных лакунарных инфарктов и микрокровоизлияния рассматривается в настоящее время одним из нейровизуализационных критериев ХИМ [5, 6]. Несмотря на многообразие патогенетических путей развития ХИМ, механизмы поражения структур головного мозга в значительной степени универсальны. Снижение церебральной перфузии приводит к гипоксии и оксидативному стрессу, что вызывает формирование не только лакунарных очагов в белом веществе головного мозга, но и поражение нейроглии и апоптоз. Уязвимость тканей головного мозга к факторам повреждения увеличивается с возрастом, в связи с чем фокус терапевтических мероприятий у пожилого пациента с ХИМ должен включать применение универсального нейроцитопротектора с мощным антиоксидантным и антигипоксикантным эффектом — Мексидол [3,5]. Лечение ХИМ должно быть комплексным, основанным на выявленных факторах сердечно-сосудистого риска и патобиохимических процессов, протекающих в головном мозге, и направленным на предупреждение прогрессирования заболевания. Воздействие на факторы риска ХИМ включают коррекцию артериального давления, дислипидемии, гипергликемии, назначение антиагрегантов, что рассматривается в качестве базовой терапии [2, 4, 5]. Нейропротективная терапия максимально раскроет свой потенциал только тогда, когда устранены основные факторы риска развития ХИМ [6, 7].

Мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижает степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением образования АТФ и креатинфосфата, активизирует энергосинтезирующие функции митохондрий и стабилизирует клеточные мембраны. Ценность Мексидола состоит в том, что кроме прямого влияния на процессы, происходящие в цикле Кребса, препарат обладает мульти-

модальным действием, в частности, положительным влиянием на состояние реологических свойств крови и агрегационную способность тромбоцитов [8, 9]. Ряд исследований указывают на антиатерогенное действие Мексидола, развивающееся за счет способности тормозить перекисное окисление липидов и оказывать протективное действие на локальные сосудистые механизмы атерогенеза [7, 8].

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности последовательной терапии с назначением Мексидола внутривенно капельно (500 мг 1 раз в день) в течение 14 дней, с последующим пероральным приемом Мексидола ФОРТЕ 250 в дозе 250 мг 3 раза в день в течение 60 дней, у больных пожилого возраста с ХИМ на фоне АГ и атеросклероза.

Материал и методы

Проведено проспективное наблюдательное исследование пациентов с ХИМ на фоне АГ и церебрального атеросклероза.

Критерии включения: наличие ХИМ, подтвержденной результатами нейровизуализации (МРТ головного мозга) согласно критериям диагностики ХИМ, лабораторно-инструментально подтвержденные АГ и атеросклероз экстра- и интракраниальных артерий, сохранение активного социального и трудового статуса (все больные, включенные в исследование, продолжали трудовую деятельность). **Критериями не включения:** перенесенный ишемический или геморрагический инсульт, болезнь Альцгеймера, нейродегенеративные заболевания головного мозга, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания нервной системы, наследственно-дегенеративные заболевания ЦНС, аномалии развития нервной системы, неконтролируемая эпилепсия, другие неврологические расстройства, серьезно влияющие на двигательные и когнитивные функции, психические расстройства (шизофрения, шизотипические состояния, бредовые расстройства), уровень депрессии не более 14 баллов по шкале Гамильтона, тяжелые соматические заболевания и состояния, не позволяющие пациенту регулярно наблюдаться в рамках протокола.

Пациенты были разделены на две группы, 1-ю группу составили 30 больных (16 женщин, средний возраст $67,0 \pm 2,5$ года и 14 мужчин, средний возраст $66,8 \pm 2,3$ года), 2-ю группу — 30 пациентов (15 женщин, средний возраст $66,8 \pm 3,8$ года и 15 мужчин, средний возраст $65,6 \pm 2,8$ года). Группы были сопоставимы по возрасту, половому составу, характеру сопутствующих заболеваний и базисной терапии (антигипертензивная, липидснижающая и антиагрегантная терапия). Пациенты 1-й группы дополнительно к базисной терапии получали Мексидол внутривенно капельно (500 мг 1 раз в день) в виде инфузий в течение 14 дней, с последующим приемом Мексидол ФОРТЕ 250 перорально по 250 мг (1 таблетка) 3 раза в день в течение 60 дней. Пациенты 2-й группы получали только базисную терапию. В течение настоящего исследования было проведено несколько визитов с оценкой состояния больного до начала лечения (визит 1), на 14-й день (визит 2) — завершение парентерального введения Мексидола, по завершении курса приема Мексидола ФОРТЕ 250 (визит 3) — 74 ± 5 дней от начала терапии.

Пациенты обеих групп сохраняли к моменту начала исследования социальную активность, продолжали тру-

довую деятельность, связанную с интеллектуальным трудом (инженеры, преподаватели, архитекторы, писатель). Все пациенты проходили обследование с детальной оценкой нейропсихологического статуса (Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA тест) [10], выраженности астении (субъективная шкала оценки астении MFI-20 [11]), эмоционального состояния (шкала тревоги и депрессии Гамильтона [12]), двигательных функций (формализованная клиническая шкала оценки двигательной активности пожилых Тинетти [13]). Эффективность проводимой терапии оценивали по опроснику качества жизни (The Short Form-36 — SF-36), который обеспечивает оценку физического, психологического, социального состояния обследуемых, состоит из 36 вопросов, сгруппированных в шкалы: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья («Физический компонент здоровья»); психологическое здоровье, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, социальное функционирование, жизненная активность («Психический компонент здоровья») [14]. На визитах 2 и 3 оценивалось наличие нежелательных явлений (НЯ). Исследование получило одобрение локального этического комитета.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS 21.0. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — ошибка репрезентативности (среднее квадратичное отклонение). Значимость различий между сравниваемыми выборками оценивали с помощью параметрического t -критерия Стьюдента при 95% доверительном интервале [15].

Результаты и обсуждение

Несмотря на интеллектуальный характер трудовой деятельности, все пациенты, включенные в исследование, предъявляли жалобы на снижения памяти, нарушения концентрации внимания, быструю физическую и психическую утомляемость, трудности при переключении виды деятельности, лабильность настроения, нарушения сна, чаще по типу ранних пробуждений. В обеих группах на момент начала исследования выявлялись когнитивные нарушения легкой и умеренной степени выраженности, отсутствовали признаки значимых психических расстройств (тревоги и депрессии) и выявлялись признаки астении. В обеих группах было выявлено изменение показателей нейродинамических, зрительно-пространственных и мнестических функций. Так, показатели MoCA теста в 1-й группе составили на момент начала исследования $24,0 \pm 2,4$ балла, во 2-й — $24,6 \pm 2,6$ балла. В процессе лечения в 1-й группе была отмечена значительная положительная динамика, достигающая уровня достоверности по большинству показателей (в большей степени это касалось внимания, кратковременной памяти, исполнительных функций) (табл. 1). Обнаружено положительное влияние терапии и в отношении снижения тревоги по данным шкалы тревоги Гамильтона, согласно которым, к концу периода наблюдения в 1-й группе произошло значимое снижения этого показателя. К окончанию исследования на визите 3 у пациентов 1-й группы отмечено достоверное улучшение двигательных функций по шкале Тинетти (устойчивость и походка) при сравнении со 2-й группой.

Таблица 1. Динамика состояния пациентов обеих групп на фоне лечения, баллы

Table 1. Dynamic of the patient condition in both groups during treatment, points

Показатель	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=30)	
	исходно	74±5 дней	исходно	74±5 дней
Шкала MoCA	24,0±2,4	27,2±2,0*	24,6±2,6	25,8±2,3
Шкала MFI-20	56,4±3,5	32,0±4,1*	54,9±4,2	49,9±3,1
Шкала тревоги Гамильтона	13,2±2,1	9,6±1,3*	13,4±1,6	11,0±1,4
Шкала депрессии Гамильтона	5,4±1,1	4,1±1,2	6,1±1,4	5,0±1,1
Шкала Тинетти	34±1,8	37±1,3*	33±1,7	31±1,5
Опросник качества жизни SF-36 (суммарно)	87,6±3,8	98,2±4,1*	86,6,3	92,6±4,1

Примечание. * — различия между группами статистически достоверны ($p < 0,05$).

Note. * — differences between groups are statistically significant ($p < 0,05$).

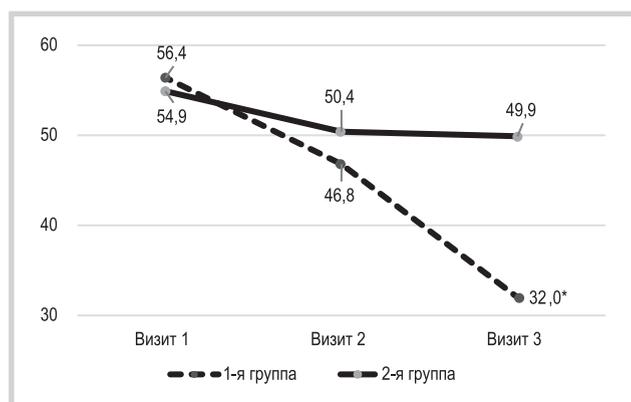


Рис. 1. Динамика показателей по шкале MFI-20 у пациентов двух групп.

* — различия между группами статистически достоверны ($p < 0,05$).

Fig. 1. Indicator dynamic on the MFI-20 scale in patients of two groups.

* — differences between groups are statistically significant ($p < 0,05$).

Особого внимания заслуживает динамика показателей обследования по шкале MFI-20, в 1-й группе уже к визиту 2 появилась тенденция к уменьшению астенических проявлений более выраженного характера, чем во 2-й группе, достигшая уровня статистической значимости к визиту 3 (рис. 1).

Наиболее выраженное улучшение отмечалось в структуре физической и психической астении, а также пониженной активности (рис. 2). Необходимо подчеркнуть, что статистически значимое снижение проявления пониженной активности и уменьшение проявления физической астении пациенты 1-ой группы отмечали уже на визите 2, по окончании инфузионной терапии исследуемого препарата, что говорит о целесообразности инициации терапии Мексидолом с инъекционного введения. Ожидаемы были полученные результаты, показывающие дальнейшее улучшение показателей пониженной активности и физической астении к окончанию исследования. Значимое уменьшение явлений психической астении наблюдалось только по окончании полного курса терапии Мексидолом.

Показатели качества жизни (опросник SF-36) на визите 1 оказались низкими, что свидетельствует о негативном влиянии ХИМ на повседневную жизнь пациента. На визите 2 у пациентов 1-ой группы показатели физического и психического компонентов здоровья были значительно лучше, чем во 2-й группе. Больные лучше переносили физические и интеллектуальные нагрузки, улучшился уровень настро-

Таблица 2. Динамика показателей качества жизни по данным опросника SF-36, баллы

Table 2. Quality of life indicator dynamic according to the SF-36 questionnaire, points

Визит	Компоненты опросника SF-36	2-я группа (n=30)	1-я группа (n=30)	p
1	Физический	42,3±4,3	43,6±5,3	0,623
	Психический	43,7±5,6	44,3±6,8	0,101
2	Физический	48,2±10,9	47,1±10,4	0,164
	Психический	52,6±6,3	48,2±4,1	0,069
3	Физический	57,1±3,9	47,3,0±4,3	0,001
	Психический	57,3±4,1	52,6±3,5	0,003

Примечание. * — различия между группами статистически достоверны ($p < 0,05$).

Note. * — differences between groups are statistically significant ($p < 0,05$).

ения и эмоционального статуса. При анализе показателей качества жизни (усредненная оценка) после проведенного лечения выявлено, что они статистически значимо увеличились только в 1-й группе, что говорит о позитивном влиянии терапии Мексидолом (табл. 2).

Достоверные различия между группами появились только к визиту 3, что демонстрирует целесообразность применения последовательной терапии, при которой парентеральное введение препарата необходимо для более быстрой инициации антигипоксического и антиоксидантного эффектов, а продолженная терапия таблетированной формой обеспечивает максимизацию положительного эффекта лечения и достижения основной цели — прекращения/замедления прогрессирования когнитивных нарушений, снижения проявлений астении, улучшения двигательной функции и как основная цель нашего взаимодействия с пациентом, повышение качества жизни пожилого социально активного пациента.

Положительная динамика в отношении неврологических симптомов ХИМ, связанная с влиянием последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 в 1-й группе пациентов сопровождалась низким уровнем развития НЯ (у 2 двоих пациентов), ни одно из которых не было серьезным. Все НЯ проявлялись ощущением першения в горле при внутривенном капельном введении препарата, возможность которого отмечена в инструкции по применению препарата. В одном случае НЯ купировалось уменьшением скорости введения Мексидола, у второго пациента ощущение першения в горле носило транзиторный характер, купировалось самостоятельно. Высокий уровень безопасности Мексидола и его хорошая переносимость отмечались и ранее [5, 8, 16].

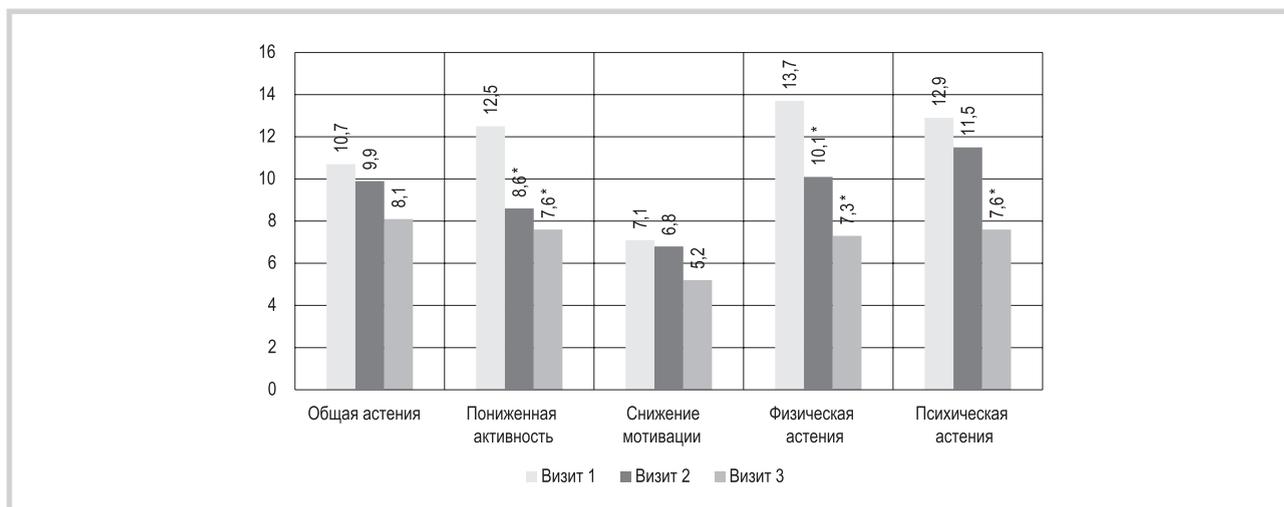


Рис. 2. Динамика отдельных показателей шкалы MFI-20 у пациентов 1-й группы.

* — различия статистически достоверны по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$).

Fig. 2. Individual indicator dynamic on the MFI-20 scale in patients of the 1st group.

* — differences are statistically significant compared to baseline ($p < 0.05$).

Заключение

Появление на фармацевтическом рынке лекарственной формы Мексидол Форте 250, и проведенные исследования с применением двойной дозы препарата продемонстрировали значимую роль коррекции энергетического метаболизма у пациентов с цереброваскулярной патологией, в частности, с ХИМ. Представляется несомненным роль противоишемического препарата Мексидол в предупреждении прогрессирования заболевания у пациентов с ХИМ. Последовательная терапия с парентеральным вве-

дением по 500 мг Мексидола в течение 14 дней, с последующим переходом на пероральный прием Мексидола ФОРТЕ 250 по 1 таблетке 3 раза в день в течение 60 дней позволяет компенсировать патофизиологические процессы гипоксии и оксидантного стресса, что в клинической практике проявляется повышением качества жизни за счет улучшения субъективного самочувствия и стабилизации когнитивных функций пациента с ХИМ.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wang H, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national under-5 mortality, adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study. *Lancet*. 2017;390(10):1084–1150. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31833-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31833-0)
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Страчунская Е.Я. и др. Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом (по данным российского мультицентрового исследования «ФУЭТЭ»). *Неврологический журнал*. 2012;4:34–37. Yakhno NN, Zakharov VV, Strachunskaya EYa, et al. Treatment of non-dement cognitive disorders in patients with arterial hypertension and cerebral atherosclerosis (according to the Russian multicenter study «FUETE»). *Neurological Journal*. 2012;4:34–37. (In Russ.).
- Ellulu MS, Patimah I, Khazaai H, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease a review of initiators and protective factors. *Inflammopharmacology*. 2016;24(1):1–10. <https://doi.org/10.1007/s10787-015-0255-y>
- Гусев Е.И., Чуканова Е.И., Чуканова А.С. *Хроническая цереброваскулярная недостаточность (факторы риска, патогенез, клиника, лечение)*. М.: АСТ; 2018. Gusev EI, Chukanova EI, Chukanova AS. *Chronic cerebrovascular insufficiency (risk factors, pathogenesis, clinic, treatment)*. М.: Act; 345. (In Russ.).
- Вознюк И.А., Заваденко Н.Н., Левин О.С. и др. Итоги круглого стола: современные подходы к медикаментозной терапии когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8):147–152. Voznyuk IA, Zavadenko NN, Levin OS, et al. Results of the round table: modern approaches to drug therapy of cognitive impairment in cerebrovascular pathology. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(8):147–152. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121081147>
- Шукин И.А., Лебедева А.В., Бурд С.Г., и др. Хронические цереброваскулярные заболевания: вопросы диагностики и лечения. *Consilium Medicum*. 2016;18(2):85–94. Shchukin IA, Lebedeva AV, Burd SG, et al. Chronic cerebrovascular disease: diagnosis and treatment questions. *Consilium Medicum*. 2016;18(2):85–94. (In Russ.).
- Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(11):21–26. Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV. Chronic cerebrovascular diseases on the background of metabolic syndrome: new approaches to treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(11):21–26. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611691106-110>
- Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Долгова Н.А., Чипова Д.Т. Оптимизация липидснижающей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(2):42–45.

- Shchepankevich LA, Nikolaev YuA, Dolgova NA, Chipova DT. Optimization of hypolipidemic therapy in patients with ischemic stroke and diabetes mellitus. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(2):42-45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20161162142-45>
9. Воронина Т.А. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике. *Российский медицинский журнал. Неврология*. 2016;7:434-438. Voronina TA. Pioneer antioksidantnoy neuroproteksii. 20 let v klinicheskoy praktike. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal. Nevrologiya*. 2016;7:434-43. (In Russ.).
 10. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Monreal cognitive assessment, MoCa: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:695-699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
 11. Smets EMA, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The multidimensional faigue inventory (MFI): psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. 1995;39:315-325. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)00125-0](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)00125-0)
 12. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurology Neurosurg Psychiat*. 1960;23:56-62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
 13. Tinetti ME, Ginter SF. Identifying mobility dysfunction in elderly patients. Standart neuromuscular examination or direct assessment. *JAMA*. 1988;259:1190-1193.
 14. Gandek B, Sinclair SJ, Kosinski M, Ware JE Jr. Psychometric evaluation of the SF-36 health survey in Medicare managed care. *Health Care Financ Rev*. 2004;25(4):5-25.
 15. Боровиков ВП, Ивченко ГИ. *Учебник по математической статистике с упражнениями в системе Statistica*. М.: StatSoft; 2003. Borovikov VP, Ivchenko GI. *Uchebnik po matematicheskoi statistike s uprazhneniyami v sisteme Statistica*. М.: StatSoft; 2003. (In Russ.).
 16. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(9):39-45. Chukanova EI, Chukanova AS. Efficacy and safety of the drug mexidol FORTE 250 as part of sequential therapy in patients with chronic ischemia of the brain. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(9):39-45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911909139>

Поступила 21.09.2021

Received 21.09.2021

Принята к печати 01.10.2021

Accepted 01.10.2021