

Эффективность и безопасность применения этилметилгидроксипиридина сукцината в рамках последовательной терапии у больных с хронической ишемией головного мозга

Бурдаков В.В., Красных Д.В.

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия
460000, Оренбург, ул. Советская, 6

Цель исследования – изучение эффективности и безопасности препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 у больных с хронической ишемией мозга (ХИМ) на фоне артериальной гипертензии (АГ) и атеросклероза.

Пациенты и методы. В исследование включено 20 пациентов, страдающих ХИМ на фоне АГ и атеросклероза, в возрасте от 45 до 75 лет, получавших Мексидол® внутривенно капельно (500 мг 1 раз в день) в течение 14 дней, с последующим приемом Мексидол® ФОРТЕ 250 перорально в дозе 250 мг 3 раза сутки в течение 60 дней (основная группа). Контрольную группу составили 14 пациентов с ХИМ на фоне сочетания АГ и атеросклероза, которым назначали комплексную терапию ХИМ без применения данных препаратов. Пациентов обследовали до и через 14 и 60 дней лечения. В динамике изучали субъективные жалобы, неврологическую симптоматику, показатели шкалы Тинетти для оценки двигательной активности пожилых пациентов (Functional Mobility Assessment in Elderly Patients); монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA); шкалы тревоги и депрессии Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS); шкалы астении MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory); шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression, CGI).

Результаты и обсуждение. Установлено, что терапия препаратом Мексидол® у пациентов с ХИМ на фоне АГ и атеросклероза сопровождалась положительной динамикой по шкалам астении MFI-20, когнитивных функций MoCA, а также координации движений Тинетти. У пациентов контрольной группы достоверных различий по этим показателям не отмечено.

Комплексное лечение ХИМ, включавшее препараты Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 в виде последовательной терапии, оказалось эффективнее комплексной терапии ХИМ без применения этих препаратов в целом по данным шкал более чем в 2 раза, а по отдельным значениям параметров шкал до 10 раз.

Заключение. Результаты исследования препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии, применяемого по указанной выше схеме, свидетельствуют о его клинической эффективности и безопасности у пациентов с ХИМ.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга; когнитивные и двигательные функции; астенические и тревожно-депрессивные расстройства; Мексидол® ФОРТЕ 250.

Контакты: Владимир Владимирович Бурдаков; orennevrurd@mail.ru

Для ссылки: Бурдаков ВВ, Красных ДВ. Эффективность и безопасность применения этилметилгидроксипиридина сукцината в рамках последовательной терапии у больных с хронической ишемией головного мозга. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(1):56–60.

The efficacy and safety of ethyl methyl hydroxypyridine succinate used as part of sequential therapy in patients with chronic cerebral ischemia

Burdakov V.V., Krasnykh D.V.

*Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Orenburg, Russia
6, Sovetskaya St., Orenburg 460000*

Objective: to investigate the efficacy and safety of Mexidol® FORTE 250 in patients with chronic cerebral ischemia (CCI) in the presence of hypertension and atherosclerosis.

Patients and methods. The investigation enrolled 20 patients aged 45 to 75 years with CCI in the presence of hypertension and atherosclerosis, who received intravenous Mexidol® administered dropwise at a dose of 500 mg once a day for 14 days, followed by oral Mexidol® FORTE 250 mg thrice a day for 60 days (a study group). A control group consisted of 14 patients with CCI in the presence of hypertension concurrent with atherosclerosis, who were prescribed combination therapy for CCI without using these drugs.

The patients were examined before and at 14 and 60 days of treatment. The investigators studied subjective complaints, neurological symptoms, and the indicators of the Tinetti Performance-Oriented Mobility Assessment in Elderly Patients; the Montreal Cognitive Assessment (MoCA); the Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS); asthenia rating scales (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20); and the Clinical Global Impression (CGI) scale over time.

Results and discussion. Therapy with Mexidol® in patients with CCI in the presence of hypertension and atherosclerosis was found to be accompanied by positive changes in the asthenia rating scale MFI-20, cognitive functions assessed by MoCA, as well as Tinetti movement coordination. No significant differences in these indicators were noted in patients of the control group.

Combination treatment for CCI with Mexidol® and Mexidol® FORTE 250 as a sequential therapy was twice more effective than that without using these drugs, as shown by the scales as a whole and it was up to 10 times greater for individual scale parameters.

Conclusion. *The study of Mexidol® FORTE 250 as part of the sequential therapy, which was used according to the above regimen, indicates its clinical efficacy and safety in patients with CCI.*

Keywords: *chronic cerebral ischemia; cognitive and motor functions; asthenic and anxiety-depressive disorders; Mexidol® FORTE 250.*

Contact: *Vladimir Vladimirovich Burdakov; orennevrurd@mail.ru*

For reference: *Burdakov VV, Krasnykh DV. The efficacy and safety of ethyl methyl hydroxypyridine succinate used as part of sequential therapy in patients with chronic cerebral ischemia. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(1):56–60.*

DOI: *10.14412/2074-2711-2020-1-56-60*

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) в нашей стране расценивается как заболевание с прогрессирующим многоочаговым диффузным сосудистым поражением головного мозга; при этом отмечается ведущая роль когнитивных нарушений (КН) среди клинических проявлений заболевания [1–3]. В этиологии ХИМ большое значение имеют атеросклероз, гипертоническая болезнь, заболевания миокарда, сахарный диабет и др. Все эти заболевания приводят к нарушению мозгового кровотока с гипоксией вещества мозга и каскадом биохимических процессов, вызывающих диффузные многоочаговые изменения вещества головного мозга, преимущественно по типу церебральной микроангиопатии [1–7].

Важнейшим направлением терапии ХИМ является воздействие на имеющиеся факторы риска, такие как артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз. Лечение атеросклероза проводится по общепринятым схемам с применением статинов в комплексе с коррекцией режима питания и стиля жизни пациента. Подбор антигипертензивных средств и их назначение осуществляется терапевтом с учетом индивидуальных особенностей больного. Комплексная терапия ХИМ в нашей стране включает в себя антиоксиданты, препараты, оптимизирующие метаболизм мозга, вазоактивные средства. Антидепрессанты, как и антиастенические препараты, показаны при выраженных астено-депрессивных проявлениях. Важным компонентом лечения ХИМ является назначение препаратов, обладающих антиоксидантной активностью [4–7]. Мексидол® является признанным антиоксидантом с мембраностабилизирующим эффектом, способным модулировать нейромедиаторный баланс [6, 8–11]. Препарат воздействует на два уровня – нейрональный и сосудистый, препятствует возникновению нарушений структурно-функционального состояния биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшает синаптическую передачу. Накоплен большой позитивный опыт клинического применения препаратов Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 при острой и хронической церебральной ишемии [7–10]. Благодаря нормализации реологических свойств крови, уменьшению агрегации тромбоцитов, антиатерогенному эффекту Мексидол® улучшает микроциркуляцию в сосудах головного мозга. На фоне его приема отмечались снижение выраженности КН, улучшение общего самочувствия, работоспособности, нормализация ночного сна, регресс аффективных расстройств [9–11, 13].

Цель исследования – изучение эффективности и безопасности препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 у больных с ХИМ на фоне АГ и атеросклероза.

Пациенты и методы. В исследование включено 20 пациентов, страдающих ХИМ на фоне АГ и атеросклероза, в

возрасте от 45 до 75 лет, получавших Мексидол® внутривенно капельно (500 мг 1 раз в день) в виде инфузий в течение 14 дней, с последующим приемом препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 перорально в дозе 250 мг 3 раза сутки в течение 60 дней от начала исследования (основная группа).

Критерии включения в исследование: возраст от 45 до 75 лет; диагноз ХИМ, верифицированный методами нейровизуализации (магнитно-резонансная томография); стабильное течение заболевания не менее 1 мес до момента скрининга; сочетание АГ и атеросклероза; отсутствие терапии препаратами с вазоактивным, ноотропным, нейротрофическим, стимулирующим нейрорегенерацию и антиоксидантным действием, в том числе с действующим веществом этилметилгидроксипиридина сукцинат, за 3 мес до включения в исследование.

Критерии исключения: возраст моложе 45 и старше 75 лет; перенесенный инсульт за 6 мес до включения в исследование; перенесенный инфаркт миокарда за 6 мес до включения в исследование; плохо контролируемая АГ (артериальное давление, АД >200/100 мм рт. ст.); наличие деменции; сахарного диабета; застойной сердечной недостаточности II и выше функционального класса; увеличение уровня печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы, АЛТ и аспартатаминотрансферазы, АСТ), щелочной фосфатазы, мочевины более чем в 3 раза; наличие онкологических заболеваний; прием вазоактивных, ноотропных, нейротрофических средств, препаратов, стимулирующих нейрорегенерацию, и антиоксидантных препаратов за 3 мес до включения в исследование; беременность и лактация; установленная гиперчувствительность к этилметилгидроксипиридина сукцинату; злоупотребление алкоголем; участие в других клинических исследованиях; наличие иных симптомов заболеваний, которые, по мнению исследователя, могут препятствовать участию пациента в исследовании или повлиять на результаты тестов.

Пациенты с ХИМ на фоне сочетания АГ и атеросклероза получали базисную терапию в стационаре, направленную на коррекцию имеющихся факторов риска (антигипертензивная, гиполипидемическая, антиагрегантная или антикоагулянтная терапия, коррекция эмоционального статуса). Срок исследования – 75±5 дней с момента включения в исследование. Контрольную группу составили 14 пациентов с ХИМ на фоне сочетания АГ и атеросклероза, не получавших Мексидол®. Все пациенты основной и контрольной групп страдали АГ в сочетании с атеросклерозом сосудов головного мозга. Стеноз магистральных и интракраниальных артерий головы и мозга различной степени выраженности имелся у четверти пациентов.

Визит	Тинетти		MoCA		Оценочные шкалы Гамильтона		тревога		депрессия		MFI-20		GGI	
	основная группа	контроль	основная группа	контроль	основная группа	контроль	основная группа	контроль	основная группа	контроль	основная группа	основная группа	контроль	основная группа
1-й	33±1,4	30,7±1,5	22,3±0,8	21,5±1,19	18±3,5	11,2±3,9	10,7±2,2	8,2±2,35	61±4,5	57±4,9	2±0,25	1,9±0,4		
2-й	35,7±0,9	31,3±1,6	23,8±0,8	22,4±1,15	14,6±0,9	10,9±3,9	8,8±0,58	6,7±2,26	50,7±2,5*	50,7±4,7	2,8±0,06*	2,4±0,2		
3-й	37,5±1,0#	29,1±1,3	26,1±0,7**#	20±1,2	10,3±2,2	10±2,7	6,5±1,18	6±2,3	41,4±2,2,**#	48±3,5	2,8±0,01#	2,5±0,3		
Критерий t ₁₋₂	1,49	0,28	1,64	0,57	0,92	0,055	0,81	0,47	2,2	0,2	3	1,15		
Критерий t ₁₋₃	1,37	0,45	2,13	0,9	1,06	0,68	1,2	0,35	2,58	0,6	0,18	0,5		
Критерий t ₁₋₃	2,61	0,8	3,54	0,89	1,86	0,25	1,69	0,67	3,9	0,67	3,2	1,2		

Примечание. * – значимость различий ($p \leq 0,05$) между показателями во время 1-го и 2-го визитов; ** – 2-го и 3-го визитов; # – 1-го и 3-го визитов. В основной группе: 1-й – 2-й визиты – внутривенные инфузии Мексидола®; 2-й – 3-й визиты – пероральный прием Мексидола® ФОРТЕ 250; в контрольной группе – показатели в те же сроки на фоне комплексной терапии ХИМ без использования Мексидола®.

Пациентов основной и контрольной групп обследовали до лечения (1-й визит), через 14 дней лечения в стационаре (2-й визит) и через 60 дней амбулаторного лечения (3-й визит).

У пациентов анализировали в динамике субъективные жалобы, неврологическую симптоматику, параметры шкалы Тинетти для оценки двигательной активности пожилых пациентов (Functional Mobility Assessment in Elderly Patients); монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [11, 14]; шкалы тревоги и депрессии Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS); шкалы астении MFI 20 (Multidimensional Fatigue Inventory) [15]; шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression, CGI). Значения шкал (в баллах) оценивали по 51 параметру. Кроме того, определяли АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), показатели электрокардиограммы (ЭКГ), общих и биохимических анализов крови.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерной программы Statistica 10.0. 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 [16].

Результаты. В основной группе действие препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 в сочетании с комплексной терапией характеризовалось достоверным уменьшением явлений астении, улучшением показателя общего клинического впечатления (см. таблицу), а также памяти, ориентации, регрессом проявлений инсомнии и других нарушений сна, усталости, частоты и интенсивности головной боли и головокружения. Приближались к значимым различия в улучшении движений и когнитивных функций, в целом улучшилась устойчивость при ходьбе, уменьшились выраженность фобий, вегетативных симптомов, ажитации, соматической тревоги и депрессии. В динамике лечения по данным ЭКГ у пациентов с ХИМ наблюдались позитивное влияние на процессы реполяризации миокарда, а также стабилизация АД и ЧСС.

В контрольной группе в целом по шкалам достоверных различий показателей в эти же сроки не выявлено. Только по одному параметру из 51 отмечены значимые различия в виде уменьшения показателя «усталость» на 33,3% (с $3,9 \pm 0,3$ до $2,6 \pm 0,17$; $t=3,73$). К значимым приближались различия в показателях нарушения сна – улучшение на 33,3% (с $3 \pm 0,4$ до $2 \pm 0,2$; $t=1,897$) и соматической тревоги – улучшение на 55,5% ($0,9 \pm 0,2$ до $0,4 \pm 0,2$; $t=1,238$). Также уменьшились выраженность депрессии на 18,3%, астении на 25% и увеличился показатель общего клинического впечатления на 26%.

Сравнение изучаемых параметров между 2-м и 3-м визитами в основной группе пациентов, получавших Мексидол® ФОРТЕ 250, показало значимое улучшение когнитивных функций и уменьшение астении. Так, получены значимые различия в улучшении памяти (с $2,6 \pm 0,38$ до $3,8 \pm 0,3$; $t=2,44$) – на 46%; беглости речи (с $6,2 \pm 1,07$ до $9,6 \pm 0,8$; $t=2,51$) – на 54,8%; критики к своему состоянию (с $1,3 \pm 0,5$ до $0,1 \pm 0,01$; $t=2,64$) – на 99%; при выполнении повседневной работы «больше дел удавалось сделать» (с $3,1 \pm 0,35$ до $1,8 \pm 0,24$; $t=3,05$) – на 42%; уменьшились выраженность головокружения (с $0,3 \pm 0,11$ до $0,01 \pm 0,01$; $t=2,25$) – на 100% и проблемы с памятью ($0,8 \pm 0,1$ до $0,4 \pm 0,14$; $t=2,09$) – на 50%. Приближались к значимым различия в параметрах «улучшение походки», «уменьшение выраженности фобий», «нормализация сна» и «улучшение настроения».

Сравнительный анализ показателей оценочных шкал до и после использования схемы последовательного лечения препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 у больных с ХИМ выявил достоверное улучшение координации движений, когнитивных функций, уменьшение астении и в целом тяжести состояния. На фоне терапии

у пациентов, получавших инъекционную и таблетированную форму препарата, побочных эффектов не отмечено. У пациентов не возникало проблем с передвижением, самообслуживанием, выполнением повседневных дел, они не испытывали боли и дискомфорта, тревоги и депрессии. Случаев индивидуальной непереносимости компонентов препарата, аллергических реакций, отягощения имеющейся соматической патологии не выявлено, что подтверждается данными биохимического исследования крови. Уровень аминотрансфераз оставался стабильным до и после лечения (среднее значение АЛТ до лечения — 20,58 ЕД/л, после лечения — 19,92 ЕД/л; АСТ — соответственно 19,33 и 19,08 ЕД/л). Субъективно пациенты переносили лечение удовлетворительно и хорошо, на побочное действие препарата, ухудшение основного заболевания не указывали. У пациентов, получавших Мексидол® ФОРТЕ 250, снизился уровень общего холестерина с 4,716 ммоль/л до лечения до 4,376 ммоль/л после лечения, липопротеинов низкой плотности с 2,532 до 2,122 ммоль/л соответственно и повысился уровень липопротеинов высокой плотности с 1,538 до 1,832 ммоль/л.

Обсуждение. Результаты исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с ХИМ на фоне АГ и атеросклероза. Наиболее значимая положительная динамика зафиксирована по шкалам астении MFI-20 и когнитивных функций MoCA. В ряде исследований продемонстрировано, что клинические проявления сосудистых КН могут быть обратимыми [4, 17]. В контрольной группе значимых различий по этим шкалам не отмечено.

Позитивная динамика по использованным в исследовании шкалам при последовательной терапии в течение

75 дней препаратами Мексидол® внутривенно и Мексидол® ФОРТЕ 250 перорально у больных с ХИМ на фоне АГ и атеросклероза свидетельствует о целесообразности представленной схемы лечения.

Комплексное лечение ХИМ, включавшее препараты Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 в виде последовательной терапии, оказалось эффективнее комплексной терапии ХИМ без применения данных препаратов в целом по данным шкал более чем в 2 раза, а по отдельным параметрам шкал до 10 раз. Результаты исследования препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии, применяемого по указанной выше схеме, свидетельствуют о его клинической эффективности и безопасности у пациентов с ХИМ. *Рекомендованная схема лечения:* по 500 мг/сут внутривенно капельно 14 дней с последующим переходом на Мексидол® ФОРТЕ 250 по 250 мг 3 раза в день в течение 60 дней.

Ограничениями данного исследования служат отсутствие плацебо-контроля, небольшая группа пациентов, участие только одного исследовательского центра, что указывает на целесообразность проведения многоцентрового плацебо-контролируемого исследования.

Заключение. Таким образом, курсовое применение препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии при ХИМ положительно влияет на показатели астении, КН, координации движений. Препарат хорошо переносится. Результаты нейро-психологических тестов подтверждают его положительное действие на когнитивные функции (процессы запоминания, мышления, связанные с вниманием). Мексидол® уменьшает выраженность клинических проявлений (тревога, депрессия) астенического синдрома, улучшая качество сна, нормализуя двигательные, КН и эмоциональные нарушения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 224 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium; 2014. 224 p.]
2. Парфенов ВА. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3S):61-7. [Parfenov VA. Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3S):61-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67
3. Локшина АБ, Захаров ВВ. Вопросы терапии хронической ишемии головного мозга. *Неврология*. 2017;(3):14-8. [Lokshina AB, Zakharov VV. Voprosy terapii khronicheskoi ishemii golovnogogo mozga. *Neurologiya*. 2017;(3):14-8].
4. Воскресенская ОН, Захарова НБ, Тарасова ЮС и др. О возможных механизмах возникновения когнитивной дисфункции у больных с хроническими формами цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):32-6. [Voskresenskaya ON, Zakharova NB, Tarasova YuS, et al. Possible mechanisms of cognitive dysfunction in patients with chronic forms of cerebrovascular diseases. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):32-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-32-36.
5. Камчатнов ПР, Умарова ХЯ. Хроническая ишемия головного мозга: возможности терапии. Справочник поликлинического врача. 2013;(6):3-7. [Kamchatnov PR, Umarova KhYa. Chronic ischemia of the brain: opportunities for therapy. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2013;(6):3-7. (In Russ.)].
6. Гусев ЕИ, Чуканова ЕИ, Чуканова АС. Хроническая цереброваскулярная недостаточность. Москва: Медицина; 2019. 190 с. [Gusev EI, Chukanova EI, Chukanova AS. *Khronicheskaya tserebrovaskulyarnaya nedostatochnost'* [Chronic cerebrovascular insufficiency]. Moscow: Meditsina; 2019. 190 p.]
7. Путилина МВ. Хроническая ишемия мозга. *Неврология и нейрохирургия*. 2012;(4):7-12. [Putilina MV. Chronic brain ischemia. *Neurologiya i neurokhirurgiya*. 2012;(4):7-12. (In Russ.)].
8. Чуканова ЕИ, Чуканова АС. 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 Mexidol FORTE 250 in sequential therapy in patients with chronic brain ischemia. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(9):39-45. (In Russ.)].
9. Кашин АВ. Эффективность и безопасность мексидола в лечении когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012; (Прил. 1):36-8. [Kashin AV. Efficacy and safety of Mexidol in the treatment of cognitive dysfunction in patients with ischemic stroke. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2012;(Suppl. 1):36-8. (In Russ.)].
10. Стаховская ЛВ, Шамалов НА, Хасанова ДР и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных груп-

пах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полшарного ишемического инсульта (ЭПИКА). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(3-2):55-65. [Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, et al. Results of a randomized double-blind multicenter placebo-controlled parallel group study of the efficacy and safety of Mexidol in long-term sequential therapy in patients with acute and early recovery periods of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017; 117(3-2):55-65. (In Russ.)].

11. Бойко АН, Лебедева АВ, Шукин ИА и др. Возможности медикаментозной коррекции умеренного когнитивного расстройства. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(2):28-32. [Boiko AN, Lebedeva AV, Shchukin IA, et al. Possibilities of medical correction of moderate

cognitive disorder. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(2):28-32. (In Russ.)].

12. Воронина ТА. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(12):86-90. [Voronina TA. Mexidol: spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012; 112(12):86-90. (In Russ.)].

13. Болотова ЕВ, Лушпай ТЮ, Ковригина ИВ. Повышение эффективности лечения гипертонической энцефалопатии препаратом мексидол. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(4):61-4. [Bolotova EV, Lushpai TYu, Kovrigina IV. Improving the effectiveness of treatment of hypertensive encephalopathy with Mexidol. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(4):61-4. (In Russ.)].

14. Tsoi KK, Chan JY, Hirai HW, et al. Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2015 Sep;175(9):1450-8.

doi: 10.1001/jamainternmed.2015.2152.

15. Smets EM, Garssen BJ, Bonke B, DeHaes JC. The Multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric properties of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. 1995 Apr;39(3):315-25.

16. Боровиков ВП, Ивченко ГИ. Учебник по математической статистике с упражнениями в системе Statistica. Москва: StatSoft; 2003. 368 p. [Borovikov VP, Ivchenko GI.

Uchebnik po matematicheskoi statistike s uprazhneniyami v sisteme Statistica [Textbook on mathematical statistics with exercises in the Statistica system]. Moscow: StatSoft; 2003. 368 p.].

17. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011 Sep; 42(9):2672-713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496. Epub 2011 Jul 21.

Поступила 10.01.2020

Публикация статьи поддержана ООО «Векторфарм». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.