

Эффективность и безопасность Мексидола у пациентов разных возрастных групп в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (результаты субанализа рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования ЭПИКА)

© Л.В. СТАХОВСКАЯ¹, Э.А. МХИТАРЯН², О.Н. ТКАЧЕВА^{1,2}, Т.М. ОСТРОУМОВА³, О.Д. ОСТРОУМОВА^{3,4}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность длительной последовательной терапии препаратом Мексидол у пациентов с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах у пациентов различных возрастных групп.

Материал и методы. Исследование представляет собой дополнительный анализ по возрастным группам среди 150 пациентов, принимавших участие в рандомизированном двойном слепом мультицентровом плацебо-контролируемом в параллельных группах исследовании ЭПИКА. Вся выборка исследования (62 мужчины и 88 женщин) разделялась на подгруппы по возрасту: моложе 60 лет, 60—75 лет, 76—90 лет. Также все участники исследования были разделены на 2 популяции: ITT (Intent to treat population, пациенты, которые получили как минимум одну дозу препарата исследования/плацебо) и PP (Per protocol population, пациенты, получившие препарат в соответствии с протоколом исследования). Оценивались результаты по модифицированной шкале Рэнкина (мШР) на момент окончания курса терапии, индексу Бартел, шкале депрессии Бека, Европейскому опроснику оценки качества жизни.

Результаты. Эффективность Мексидола по всем используемым шкалам не отличалась в зависимости от возраста. На момент окончания терапии средний балл по мШР был ниже у пациентов 76—90 лет (в обеих популяциях) по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Динамика уменьшения среднего балла по мШР (1—5-й визиты) была более выраженной у пациентов 60—75 лет ($p = 0,025$), в том числе у пациентов с сахарным диабетом. У пациентов 76—90 лет и пациентов с сахарным диабетом по сравнению с плацебо статистически значимо снизилась выраженность когнитивно-аффективных симптомов депрессии ($p = 0,049$ и $p = 0,02$ соответственно), увеличилась доля пациентов с отсутствием проблем с выполнением повседневных дел ($p = 0,007$ и $p = 0,02$ соответственно). У пациентов с сахарным диабетом по сравнению с плацебо также статистически значимо повысился уровень повседневной активности ($p = 0,023$) и улучшилось качество жизни ($p = 0,045$). Достоверных различий частоты нежелательных явлений у пациентов во всех исследуемых группах выявлено не было.

Заключение. Рекомендовано применение препарата Мексидол в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта во всех возрастных группах, в том числе у пациентов с сахарным диабетом.

Ключевые слова: ишемический инсульт, мексидол, этилметилгидроксипиридина сукцинат, эффективность и безопасность, ишемический инсульт, острый период, ранний восстановительный период, ЭПИКА.

Информация об авторах:

Стаховская Л.В. — <https://orcid.org/0000-0001-63-25-9237>

Мхитарян Э.А. — <https://orcid.org/0000-0003-2597-981X>

Ткачева О.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

Остроумова Т.М. — <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>

Остроумова О.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Автор, ответственный за переписку: Остроумова О.Д. — e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Как цитировать:

Стаховская Л.В., Мхитарян Э.А., Ткачева О.Н., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д. Эффективность и безопасность Мексидола у пациентов разных возрастных групп в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (результаты субанализа рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2020;120(8):49–57. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008249>

Efficacy and safety of Mexidol across age groups in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (results of additional sub-analysis of a randomized double blind multicenter placebo-controlled study, in parallel groups trial EPICA)

© L.V. STAKHOVSKAYA¹, E.A. MKHITARYAN², O.N. TKACHEVA^{1,2}, T.M. OSTROUMOVA³, O.D. OSTROUMOVA^{3,4}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Russian Clinical and Research Center of Gerontology of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (IS) across age groups according to the World Health Organization classification.

Material and methods. The study is an additional analysis across age groups among patients participated in the randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial EPICA. All subjects (62 men and 88 women) were subdivided into age groups: younger than 60 years, 60–65 years, 76–90 years. Additionally, all participants were divided into 2 populations: ITT (Intent to treat population, patients who received at least one treatment/placebo dose) and PP (Per protocol population, patients who received treatment per study protocol). Results of Modified Rankin scale (mRS) at the end of treatment period, Barthel index, Beck depression inventory, European Quality of Life Questionnaire were assessed.

Results. The efficacy of mexidol assessed with all the scales did not differ depending on the age group. By the end of treatment, the mean mRS score was lower in the 76–90 years subgroup (in both populations), compared to placebo ($p < 0,001$). The decrease in mean mRS score (Visit 1–5) was more prominent in patients aged 60–65 years ($p = 0,025$), including patients with diabetes mellitus (DM). Patients aged 76–90 years and patients with DM, compared to placebo, had a decrease of the severity of cognitive-affective depression symptoms ($p = 0,049$ and $p = 0,02$) and an increase in patients without problems with everyday activities ($p = 0,007$ and $p = 0,02$). Patients with DM, compared to placebo, also had the higher levels of everyday activity ($p = 0,023$) and quality of life ($p = 0,045$). There were no statistically significant differences in the frequency of side-effects in patients of all groups.

Conclusion. It is recommended to include mexidol in therapy of patients with IS in the acute and early rehabilitation stages in all age groups, including patients with DM.

Keywords: ischemic stroke, mexidol, ethylmethylhydroxypyridine succinate, efficacy and safety, ischemic stroke, acute period, acute rehabilitation period, EPICA.

Information about authors:

Stakhovskaya L.V. — <https://orcid.org/0000-0001-63-25-9237>

Mkhitarian E.A. — <https://orcid.org/0000-0003-2597-981X>

Tkacheva O.N. — <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

Ostroumova T.M. — <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>

Ostroumova O.D. — <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Corresponding author: Ostroumova O.D. — e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

To cite this article:

Stakhovskaya LV, Mkhitarian EA, Tkacheva ON, Ostroumova TM, Ostroumova OD. Efficacy and safety of Mexidol across age groups in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (results of additional sub-analysis of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial EPICA). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(8):49–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008249>

Несмотря на то что за период с 2005 по 2016 г. смертность от инсульта в нашей стране снизилась на 41% [1], заболеваемость по-прежнему может достигать 3 случаев на 1000 населения [2]. Около 85% всех инсультов приходится на ишемический инсульт (ИИ). По данным эпидемиологических исследований, около 17,8% лиц старше 45 лет перенесли ИИ [3]. После перенесенного ИИ у большого числа пациентов сохраняется двигательный или когнитивный дефицит, который негативно влияет на качество их жизни. По данным Фрамингемского исследования, из 75 000 пациентов, перенесших первый ИИ, 26% дезадаптированы в повседневной жизни, а у 50% отмечаются проблемы с передвижением из-за гемипареза [4]. Когнитивные нарушения после ИИ встречаются практически у 50% пациентов, а у 6–32% могут достигать степени де-

менции [5]. Наличие деменции и когнитивных нарушений после инсульта также вносит свой вклад в степень инвалидизации пациентов [6]. В принципах терапии пациентов с ИИ принят мультидисциплинарный подход: реперфузионная терапия, лечение сопутствующих заболеваний, профилактика и лечение осложнений, нейрореабилитация. Хорошо известно, что основным механизмом повреждения клеток в остром периоде ИИ является оксидативный стресс [7]. В ряде работ показана эффективность применения антигипоксанта, антиоксиданта и мембранопротектора Мексидола в острейшем и остром периодах ИИ, а также его положительное влияние на динамику неврологических нарушений и качество жизни [8–10]. В доклинических исследованиях на модели ишемии головного мозга Мексидол подавлял перекисное окисление

липидов, а также повышал экспрессию факторов, обеспечивающих адаптацию клеток к ишемическому стрессу и гипоксии [11]. Мексидол обладает широким спектром эффектов, включая нейропротективный, противоишемический, ноотропный, вегетотропный, антистрессорный, анксиолитический, противосудорожный и др., а также улучшает мозговое кровообращение и микроциркуляцию [12]. Учитывая мультимодальное действие Мексидола, его применение крайне актуально у старшей возрастной группы пациентов в целях снижения рисков полипрагмазии и развития нежелательных побочных реакций.

В работе М.М. Танащян и соавт. [13] (40 пациентов с хронической цереброваскулярной патологией и метаболическим синдромом (29 женщин и 11 мужчин), средний возраст $61,25 \pm 5,15$ года), на фоне терапии Мексидолом из 32 больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа 4 находились в состоянии компенсации в течение всего исследования, у 20 больных было отмечено улучшение гликемических показателей, а у 1 пациента дозировка препаратов сахароснижающей терапии была уменьшена в 2 раза. Кроме того, у участников исследования статистически значимо ($p < 0,002$) снизился индекс инсулинорезистентности, что может быть ассоциировано с потенциальным гипогликемическим эффектом препарата. Результаты мультисенсового плацебо-контролируемого исследования ЭПИКА продемонстрировали эффективность и безопасность длительной последовательной терапии Мексидолом у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ИИ, в том числе пациентов с СД, однако сопоставимость его эффективности в разных возрастных группах до настоящего времени не была представлена [14].

Цель настоящего субанализа — оценка эффективности и безопасности длительной последовательной терапии препаратом Мексидол у пациентов с полушарным ИИ в остром и раннем восстановительном периодах у пациентов различных возрастных групп.

Материал и методы

Данное исследование представляет собой дополнительный анализ по возрастным группам среди пациентов, принимавших участие в рандомизированном двойном слепом мультисенсовом плацебо-контролируемом в параллельных группах исследовании эффективности и безопасности Мексидола (ЭПИКА) [14]. В исследование были включены 150 пациентов обоих полов в возрасте 40–80 лет, с установленным диагнозом «полушарный ишемический инсульт» (коды по МКБ-10: I63.0–I63.9). Критерии включения, невключения и исключения, подробный дизайн, а также график и содержание визитов опубликованы ранее [14]. В рамках субанализа дополнительно вся выборка исследования разделялась на подгруппы пациентов по возрасту: моложе 60 лет (молодой и средний возраст); 60–75 лет (пожилой возраст); 76–90 лет (старческий возраст). Также все участники исследования были разделены на 2 популяции. В популяцию ИТТ (Intent to treat population) вошли пациенты, которым была введена как минимум одна доза препарата исследования/плацебо. В популяцию РР (Per protocol population) были включены пациенты, получившие препарат в соответствии с протоколом исследования. Популяция РР включала в себя 124 пациента. Участники исследования методом простой рандомизации распределялись на две группы. Пациенты 1-й группы получали Мексидол по 500 мг/сут в/в в те-

чение 10 дней (фаза насыщения) капельно с последующим приемом таблеток (125 мг) по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 8 нед (фаза максимизации терапевтического эффекта), пациенты 2-й группы получали плацебо по аналогичной схеме. Продолжительность курса лечения Мексидолом составила 66 (10+56) дней, общая продолжительность участия пациента в исследовании составила не менее 67 и не более 71 дня. Оценка состояния пациента производилась в ходе 5 визитов. Визит 1 проводился в день включения пациента в исследование, визит 2 — в день начала курса перорального применения препарата (на 11-й день от начала терапии), визит 3 — в день окончания стационарного этапа исследования (при выписке из отделения), визит 4 — через 4 нед \pm 3 дня от начала перорального применения препарата, визит 5 — через 8 нед от начала перорального применения препарата или не позднее 5 дней от этой даты.

Первичным критерием оценки эффективности являлись результаты по модифицированной шкале Рэнкина на момент окончания курса терапии. Вторичными критериями оценки эффективности являлись результаты тестирования по следующим шкалам на момент окончания курса терапии: шкала инсульта Национального института здоровья, индекс Бартел, скрининговый опросник для определения когнитивных нарушений, набор тестов для оценки лобной дисфункции, шкала депрессии Бека, европейский опросник оценки качества жизни (EQ-5D).

Статистический анализ

Расчеты проводились с использованием языка программирования статистических расчетов R версии 3.4.3. Для количественных показателей сравнение оценок между группами проводилось с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок в случае нормального распределения пациентов по значениям показателей или с помощью критерия Манна—Уитни в случае распределения, отличного от нормального. Для качественных показателей сравнение оценок между группами проводилось с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера (при ожидаемых частотах ≤ 5). Для проверки эффективности Мексидола по вторичным конечным точкам был использован двусторонний t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Динамика оценок по шкалам и опросникам анализировалась с помощью критерия Фридмана. Сравнение оценок по шкалам на момент окончания терапии относительно исходного уровня проводилось с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых выборок в случае нормального распределения пациентов по значениям показателей или с помощью критерия Вилкоксона в случае распределения, отличного от нормального. Для качественных показателей сравнение оценок между группами проводилось с помощью точного критерия Фишера. Сравнение частот (долей) оценок в динамике до и после приема препарата проводилось с помощью критерия МакНемара или критерия Стюарта—Максвелла. По количественным показателям сравнение пациентов в подгруппах по возрастам проводилось с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок в случае нормального распределения пациентов по значениям показателей или с помощью критерия Манна—Уитни в случае распределения, отличного от нормального. При сравнениях использовалась поправка на множественность Бонферрони. По качественным показателям сравнение пациентов в подгруппах по возрастам проводилось с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера. При сравнениях была использована поправка на множественность Бонферрони.

Таблица 1. Основные исходные клинико-демографические характеристики в популяции ИТТ

Table 1. Main baseline clinical and demographic characteristics in ITT population

Параметр	Пациенты моложе 60 лет (n=59)		Пациенты 60–75 лет (n=76)		Пациенты 76–90 лет (n=15)	
	Мексидол (n=27)	плацебо (n=32)	Мексидол (n=36)	плацебо (n=40)	Мексидол (n=12)	плацебо (n=3)
Возраст, годы	52,15±5,93	53,12±5,43	67,53±4,15	66,3±4,59	77,08±1,08	76,67±0,58
Пол: муж/жен, n (%)	18/9 (66,7/33,3)	16/16 (50,0/50,0)	11/25 (30,6/69,4)	15/25 (37,5/62,5)	2/10 (16,7/83,3)	0/3 (0/100)
Сахарный диабет, n (%)	8 (13,6)		19 (25)		4 (2,7)	
Тромболитическая терапия, n (%)	12 (20,3)		7 (9,21)		5 (33,3)	
САД, мм рт.ст.	137,81±14,9	144,53±18,44	140,83±15,44	135,15±9,26	135±7,98	123,33±5,77
ДАД, мм рт.ст.	83,44±7,74	83,84±8,08	84,11±7,75	80,12±7,71	82,75±8,88	76,67±5,77
ЧСС, уд/мин	68,44±4,93	70,97±9,63	70,81±7,61	73,08±10,2	73,33±8,92	67,33±15,53
Глюкоза, ммоль/л	6,11±2,26	5,53±1,32	6,16±2,47	5,99±2,75	5,42±1,51	5,33±0,58
Общий холестерин, ммоль/л	5,24±1,16	5±1,2	5,39±1,24	5±1,22	4,92±1,31	4,33±0,58
Триглицериды, ммоль/л	1,13±0,87	1,17±0,75	1,18±1,04	1,29±1,13	0,83±0,58	1,67±0,58
ЛПВП, ммоль/л	0,87±0,69	0,87±0,73	0,88±0,56	1±0,75	1±0,6	2±1
ЛПНП, ммоль/л	2,83±0,83	2,73±0,98	3,04±1,11	2,74±1,02	2,58±0,9	2,67±0,58

Примечание. Количественные показатели представлены в виде M±SD.
Note. Data presented as M±SD.

Результаты и обсуждение

Основные демографические и иные исходные характеристики пациентов были проанализированы только в популяции ИТТ и представлены в табл. 1. Статистически значимых различий по возрасту, полу, уровням систолического артериального давления (САД), диастолического АД (ДАД), частоте сердечных сокращений (ЧСС), уровням глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности между группами лечения выявлено не было.

Доли пациентов с СД и/или проведением тромболитической терапии в общем объеме выборки были минимальными (20,7 и 16% соответственно). В рамках исследования также планировалась стратификация подгрупп пациентов по проведению тромболитической терапии и факту наличия СД. Однако распределение пациентов в подгруппах по возрасту позволило провести дополнительный статистический анализ только по факту наличия СД в подгруппе пациентов 60–75 лет. Анализ переменных исследования в остальных подгруппах не проводился из-за малого числа участников. У пациентов 60–75 лет с сопутствующим СД не было выявлено статистически значимых различий по возрасту, полу, уровням САД, ДАД, ЧСС, однако исходные уровни общего холестерина (6,4 и 4,78 ммоль/л соответственно; $p=0,047$) и ЛПНП (4,75 и 3,11 ммоль/л соответственно; $p=0,018$) были исходно выше у пациентов, впоследствии получавших Мексидол.

Первичный критерий оценки эффективности

При оценке по модифицированной шкале Рэнкина не было выявлено статистически значимых различий в эффективности Мексидола в зависимости от возраста в популяции как РР, так и ИТТ. У пациентов 76–90 лет (в популяции как РР, так и ИТТ) только в группе Мексидола выявлено достоверное снижение балла по модифицированной шкале Рэнкина по визитам ($p<0,001$), а также на момент окончания терапии относительно исходного уровня ($p<0,01$), что свидетельствует об улучшении уровня жизнедеятельности.

Популяция ИТТ

При оценке динамики результатов тестирования по модифицированной шкале Рэнкина на визитах исследования в подгруппе пациентов моложе 60 лет выявлено статистически значимое снижение показателя как на фоне приема Мексидола, так и в группе плацебо в динамике по визитам ($p<0,001$). В подгруппе пациентов 60–75 лет в группе Мексидола балл по модифицированной шкале Рэнкина снизился более значимо, чем в группе плацебо при изучении разницы средних оценок между визитами 1 и 5 (разница средних 0,461, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,06–0,862; $p=0,025$). У пациентов 60–75 лет с СД на визитах 4 и 5 средний балл по модифицированной шкале Рэнкина был статистически значимо выше в группе плацебо (табл. 2), при изучении разницы средних оценок между визитами 1 и 5 балл по модифицированной шкале Рэнкина снизился более значимо в группе Мексидола, чем в группе плацебо (разница средних 1,056 (95% ДИ: 0,024–2,087), что свидетельствует о статистически достоверном улучшении жизнедеятельности в группе терапии Мексидолом.

Популяция РР

При изучении разницы средних оценок (визит 1 — визит 5) в подгруппе 60–75 лет балл по модифицированной шкале Рэнкина снизился более значимо в группе Мексидола, чем в группе плацебо (разница средних 0,461 (95% ДИ: 0,06–0,862), $p=0,008$). У пациентов 60–75 лет с СД также отмечено, что на визитах 4 и 5 балл по модифицированной шкале Рэнкина был статистически значимо выше в группе плацебо.

Аналогичная ситуация отмечалась у пациентов 60–75 лет с СД. Начиная с 4-го визита, зарегистрирована статистически значимая разница показателя между группами лечения — средний балл по модифицированной шкале Рэнкина в группе Мексидола был достоверно ниже (см. табл. 2).

В подгруппе участников исследования в возрасте 76–90 лет только в группе Мексидола выявлено достоверное снижение балла по модифицированной шкале Рэнкина

Таблица 2. Результаты тестирования по модифицированной шкале Рэнкина у пациентов 60—75 лет с СД в популяциях ИТТ и РР (баллы)
Table 2. Modified Rankin scale score in patients aged 60—75 years with diabetes mellitus in ITT and PP populations (points)

Показатель	Визит					p**	p***
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й		
Популяция ИТТ							
Мексидол (n=10) M±SD	3,6±0,52	2,6±0,97	2±1,29	1,33±0,87	1,22±0,97	<0,001	0,008
Плацебо (n=9) M±SD	3,67±0,5	3,22±0,67	3,5±0,58	2,78±0,97	2,5±0,93	0,015	0,018
p*	0,81 ²	0,14 ²	0,06 ²	0,004 ¹	0,014 ¹		
Популяция РР							
Мексидол (n=10) M±SD	3,62±0,52	2,5±0,93	2±1,41	1,38±0,92	1,38±0,92	<0,001	0,013
Плацебо (n=9) M±SD	3,57±0,53	3,14±0,69	3,33±0,58	2,71±1,11	2,43±0,98	0,004	0,031
p*	0,89 ¹	0,15 ²	0,19 ¹	0,027 ²	0,05 ²		

Примечание. ¹ — критерий Стьюдента, ² — U-критерий Манна—Уитни, p* — сравнение значений между группами; p** — оценка динамики (критерий Фридмана); p*** — сравнение значений на момент окончания терапии (визит 5) относительно исходного уровня (визит 1) (Т-критерий Вилкоксона).
Note. ¹ — Student's criterion, ² — Mann—Whitney U test criterion, p* — between groups; p** — dynamics assessment (Friedman's Criterion); p*** — comparison of values at the end of treatment (visit 5) to baseline values (visit 1) (Wilcoxon signed rank test).

Таблица 3. Результаты оценки по шкале депрессии Бека (по когнитивно-аффективной субшкале, баллы) у пациентов 60—75 лет с СД в популяции ИТТ (баллы)

Table 3. Results of Beck's Depression Inventory assessment (score in cognitive-affective subscale) in patients aged 60—75 years with diabetes mellitus in ITT population (points)

Показатель	Визит				p**	p***
	1-й	2-й	4-й	5-й		
Мексидол (n=10)						
M±SD	4,9±2,6	2,7±2,75	2,33±1,5	1,56±1,67	0,004	0,022
Me	4,5	2	2	1		
интерквартильный интервал	3,25—6,75	1—3,75	1—4	0—3		
Плацебо (n=9)						
M±SD	4,56±2,7	3,22±1,39	4,56±1,74	3±1,2	0,45	0,206
Me	6	4	5	3,5		
интерквартильный интервал	3—6	3—4	4—6	2—4		
p*	Критерий Стьюдента	Критерий Стьюдента	Критерий Стьюдента	U-критерий Манна—Уитни		
	0,78	0,6	0,011	0,07		

Примечание. Здесь и в табл. 4: p* — сравнение значений между группами; p** — оценка динамики (критерий Фридмана); p*** — сравнение значений на момент окончания терапии (визит 5) относительно исходного уровня (визит 1) (Т-критерий Вилкоксона).
Note. Here and table 4: p* — between groups; p** — dynamics assessment (Friedman's Criterion); p*** — comparison of values at the end of treatment (visit 5) to baseline values (visit 1) (Wilcoxon signed rank test).

по визитам (оценивалось с помощью критерия Фридмана), а также на момент окончания терапии относительно исходного уровня. При сравнении данных параметров в группе плацебо достоверных различий не выявлено.

Вторичные критерии оценки эффективности

Анализ динамики индекса Бартел, шкалы депрессии Бека и опросника качества жизни EQ-5D был проведен на популяции ИТТ. Сравнение подгрупп по возрасту по индексу Бартел, субшкалам С-А и S-P шкалы депрессии Бека, шкале ВАШ, опроснику EQ-5D не выявило различий в эффективности Мексидола в зависимости от возраста.

Во всех рассматриваемых подгруппах пациентов (моложе 60 лет, 60—75 лет, в том числе с сопутствующим СД, 76—90 лет), включенных в анализ эффективности, и в группе Мексидола, и в группе плацебо наблюдалась положительная динамика (p<0,05) в виде увеличения среднего балла индекса Бартел в ходе исследования (от визи-

та к визиту). Кроме того, в обеих группах выявлена статистически значимая (p<0,05) разница между средними значениями по индексу Бартел на визите 5 по сравнению с исходными значениями (на визите 1). В подгруппе пациентов 60—75 лет с СД наблюдались достоверно более высокие значения индекса Бартел у пациентов из группы Мексидола по сравнению с плацебо (p=0,023 в группе Мексидола и p=0,045 в группе плацебо), что свидетельствует о более высоком уровне активности повседневной жизнедеятельности в группе Мексидола. Оценка изменения баллов по индексу Бартел на момент окончания терапии относительно исходного уровня (визит 5 — визит 1) во всех подгруппах пациентов, выделенных по возрасту, не выявила статистически значимых различий, в том числе у пациентов с СД.

В подгруппе пациентов моложе 60 лет, а также в подгруппе 60—75 лет в обеих изучаемых группах наблюдалось статистически значимое увеличение доли пациентов с отсутствием симптомов депрессии по шкале депрессии Бе-

Таблица 4. Результаты оценки по опроснику качества жизни EQ-5D в популяции ИТТ (баллы)

Table 4. Results of EQ-5D questionnaire assessment in ITT population (points)

Показатель	Визит			p**	p***
	1-й	2-й	5-й		
Пациенты моложе 60 лет (n=59)					
Мексидол (n=27), M±SD	53,52±17,9	74,81±15,44	86,33±1,67	<0,001	<0,001
плацебо (n=32), M±SD	46,25±23,69	69,38±16,48	2,17±15,62	<0,001	<0,001
p*	Критерий Стьюдента 0,19	Критерий Стьюдента 0,2	U-критерий Манна—Уитни 0,21		
Пациенты 60—75 лет (n=76)					
Мексидол (n=36), M±SD	43,56±19,34	68,77±17,84	82,61±16,27	<0,001	<0,001
плацебо (n=40), M±SD	45,2±18,59	62,75±18,6	77,16±16,33	<0,001	<0,001
p*	Критерий Стьюдента 0,71	U-критерий Манна—Уитни 0,11	U-критерий Манна—Уитни 0,07		
Пациенты 76—90 лет (n=15)					
Мексидол (n=12), M±SD	45,25±12,13	65,17±14,02	75,67±4,92	<0,001	<0,001
плацебо (n=3), M±SD	30±10	43,33±15,28	60±26,46	—	0,095
p*	Критерий Стьюдента 0,09	Критерий Стьюдента 0,11	Критерий Стьюдента 0,41		
Пациенты 60—75 лет с СД (n=19)					
Мексидол (n=10), M±SD	41±18,38	67,9±17,31	86,56±8,5	<0,001	<0,001
плацебо (n=9), M±SD	38,33±15,21	55±13,46	70±19,41	0,05	0,042
p*	Критерий Стьюдента 0,73	Критерий Стьюдента 0,09	U-критерий Манна—Уитни 0,045		

Таблица 5. Результаты оценки по опроснику EQ-5D (по субшкале сферы здоровья «передвижение») у пациентов 76—90 лет в популяции ИТТ (баллы)

Table 5. Results of EQ-5D questionnaire assessment (mobility subscale) in patients aged 76—90 years in ITT population (points)

Оценка по субшкалам опросника EQ-5D	Частота, n (%)		
	визит 1	визит 2	визит 5
Мексидол (n=12)			
у меня нет проблем с передвижением в пространстве	0 (0)	6 (50)	9 (75) ²
у меня есть некоторые проблемы с передвижением в пространстве	11 (91,7)	6 (50)	3 (25) ²
я прикован к кровати	1 (8,3)	0 (0)	0 (0) ²
Плацебо (n=3)			
у меня нет проблем с передвижением в пространстве	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)
у меня есть некоторые проблемы с передвижением в пространстве	0 (0)	3 (100)	2 (66,7)
я прикован к кровати	3 (100) ¹	0 (0)	0 (0)

Примечание. ¹ — p=0,009 между группами; ² — p<0,001, сравнение частот до и после приема препарата (критерий Стюарта—Максвелла).
Note. ¹ — p=0,009 between groups; ² — p<0,001, before and after treatment (Stuart—Maxwell test).

ка после приема препарата в ходе исследования по сравнению с исходным уровнем. В подгруппе пациентов 76—90 лет при оценке изменения результатов тестирования по шкале депрессии Бека между группами на отдельных визитах выявлено, что на визите 2 в группе Мексидола доля пациентов без депрессивных симптомов была статистически значимо выше, чем в группе плацебо (83,3 и 0% соответственно, p=0,02).

При оценке данных по когнитивно-аффективной субшкале шкалы депрессии Бека в подгруппе пациентов моложе 60 лет, 60—75 лет в обеих группах терапии наблюдалась значимая динамика (p<0,001) по визитам в ходе исследования, а также статистически значимая (p<0,05) разница между исходным уровнем и значениями на момент окончания терапии. У пациентов 60—75 лет с СД статистически значимая динамика по визитам в ходе исследования (p=0,004), а также разница между исходным и конечным значениями (p=0,02) была обнаружена в группе Мексидола и отсутствовала в группе плацебо (табл. 3).

В подгруппе пациентов 76—90 лет сравнение значений по когнитивно-аффективной субшкале на момент окончания терапии (визит 5) относительно исходного уровня (визит 1) (проведенное с помощью критерия Вилкоксона) показало, что на визите 5 только в группе Мексидола среднее значение по данной субшкале статистически значимо ниже, чем на визите 1 (от 4,08 (95% ДИ: 2,47—5,69) до 2 (95% ДИ: 1,2—2,8); p=0,049).

При тестировании по опроснику качества жизни EQ-5D (табл. 4) в подгруппах пациентов моложе 60 лет и 60—75 лет наблюдалась значимая (p<0,001) динамика по ходу исследования и статистически значимая разница между значениями визитов 1 и 5 в обеих группах (p<0,001). В подгруппе пациентов 76—90 лет только в группе Мексидола наблюдалась значимая (p<0,001) динамика по ходу исследования и статистически значимая разница между значениями на визитах 1 и 5 (p<0,001).

Аналогичные результаты получены в подгруппе пациентов 60—75 лет с СД, у которых определялись значимая ди-

Таблица 6. НЯ, не отвечающие критериям серьезности в популяции ИТТ

Table 6. Adverse drug events in ITT population

НЯ	Пациенты моложе 60 лет		Пациенты 60—75 лет		Пациенты 60—75 лет с СД		Пациенты 76—90 лет	
	Мексидол (n=27)	плацебо (n=32)	Мексидол (n=36)	плацебо (n=40)	Мексидол (n=10)	плацебо (n=9)	Мексидол (n=12)	плацебо (n=3)
Со стороны органа зрения								
ретинопатия	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
катаракта	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Со стороны обмена веществ								
обострение подагры	0 (0%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)
увеличение печеночных ферментов	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
дислипидемия	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
СД 2-го типа	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,3%)	0 (0%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Со стороны ЦНС								
головная боль	0 (0%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
периодическое головокружение	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,3%)	0 (0%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)
эпизод спутанности сознания	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,3%)	0 (0%)
Со стороны опорно-двигательного аппарата								
люмбагия	0 (0%)	2 (2,7%)	0 (0%)	1 (1,3%)	0 (0%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	0 (0%)
боль в коленных суставах	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Со стороны сердечно-сосудистой системы								
повышение артериального давления	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
персистирующая форма фибрилляции предсердий	0 (0%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
гипертонический криз	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,3%)	0 (0%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)
синусовая брадикардия	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Со стороны желудочно-кишечного тракта и пищеварительной системы								
эритематозная гастропатия	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Со стороны почек и мочевыводящей системы								
инфекция мочевыводящих путей	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
обострение хронического цистита	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,3%)	0 (0%)
обострение хронического пиелонефрита	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Со стороны органов слуха и равновесия								
нейросенсорная тугоухость	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,3%)
Прочие НЯ								
ангиолипома	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
абсцесс передней брюшной стенки	0 (0%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
аллергический ринит	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
закрытый перелом VIII—IX ребер слева	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ОРВИ	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ушиб правой половины грудной клетки	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,3%)	0 (0%)

Примечание. ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция.

Note. ARVI — acute respiratory infection.

намика по ходу исследования и достоверные различия между значениями на визитах 1 и 5 ($p < 0,001$). Статистически значимая разница между группами терапии зафиксирована на визите 5 (см. табл. 4).

При анализе шкалы сферы здоровья «передвижение» в подгруппах участников моложе 60 лет и 60—75 лет в обеих группах терапии наблюдалось значимое увеличение удельного веса пациентов с отсутствием проблем с передвижением на визите 5 по сравнению с исходными показателями ($p < 0,001$). В подгруппе пациентов 76—90 лет только в груп-

пе Мексидола отмечалось статистически значимое увеличение удельного веса пациентов с отсутствием проблем с передвижением на визите 5 по сравнению с исходными показателями ($p = 0,011$) (табл. 5).

При оценке результатов тестирования по опроснику EQ-5D (шкала сферы здоровья «самообслуживание») в подгруппах пациентов моложе 60 лет, 60—75 лет в обеих группах терапии наблюдалось статистически достоверное увеличение доли пациентов с отсутствием проблем с самообслуживанием ($p < 0,001$). В подгруппе пациентов 76—90 лет

Таблица 7. Результаты биохимического анализа крови у пациентов 60—75 лет с СД на визите 5 в популяции ИТТ
 Table 7. Results of biochemical analysis at visit 5 in patients aged 60—75 years with diabetes mellitus in the ITT population

Показатель	Мексидол (n=10)	Плацебо (n=9)	p (между группами)
АЛТ, ЕД/л	27,6±9,07	23,88±15,21	0,57 ¹
АСТ, ЕД/л	24,86±8,65	21,75±12,88	0,18 ²
Общий билирубин, мкмоль/л	10±3,04	12,62±4,72	0,16 ²
Глюкоза, ммоль/л	6±1,58	7,25±3,01	0,32 ¹
Общий холестерин, ммоль/л	3,78±1,09	3,5±1,31	0,64 ¹
Триглицериды, ммоль/л	0,78±0,67	1,12±0,83	0,38 ²
ЛПВП, ммоль/л	1±0	0,88±0,64	0,56 ²
ЛПНП, ммоль/л	2±0,71	2±0,93	1 ²

Примечание. Количественные показатели представлены в виде M±SD. ¹ — критерий Стьюдента, ² — U-критерий Манна—Уитни.
 Note. Data presented as M±SD. ¹ — Student's criterion, ² — Mann—Whitney U test criterion.

в группе Мексидола наблюдалось статистически значимое увеличение доли пациентов с отсутствием проблем с самообслуживанием ($p=0,006$).

При оценке результатов тестирования по опроснику EQ-5D (шкала сферы здоровья «повседневная активность») в подгруппах пациентов моложе 60 лет, 60—75 лет в обеих группах терапии отмечалось статистически значимое увеличение доли пациентов с отсутствием проблем с выполнением повседневных дел на визите 5 по сравнению с исходными показателями ($p<0,001$). Статистически значимое увеличение доли пациентов с отсутствием проблем с выполнением повседневных дел (работа, учеба, домашние дела, семейные обязанности, проведение досуга) на визите 5 по сравнению с исходными показателями выявлено в подгруппах 60—75 лет с СД ($p=0,028$) и 76—90 лет только в группе Мексидола ($p=0,007$).

Оценка безопасности

Переносимость терапии Мексидолом и плацебо расценена как удовлетворительная: зарегистрировано 41 нежелательное явление (НЯ) (табл. 6). В подгруппе пациентов моложе 60 лет зарегистрировано 10 НЯ, у пациентов 60—75 лет — 26 НЯ, а у участников 76—90 лет — 5 НЯ. Серьезные НЯ (СНЯ) зарегистрированы в подгруппе пациентов моложе 60 лет (острый холецистит на фоне приема плацебо) и подгруппе пациентов 60—75 лет: 1 случай в группе приема препарата Мексидол (повторное острое нарушение мозгового кровообращения — ОНМК), 2 случая СНЯ в группе приема плацебо (повторное ОНМК, геморрагический инсульт). Пациенты, у которых были зарегистрированы СНЯ, были исключены из исследования. Летальных исходов зарегистрировано не было.

Не было выявлено статистически значимых различий по частоте НЯ и нозологиям, а также при оценке различий по частоте НЯ между пациентами во всех перечисленных подгруппах. Различия по частоте НЯ в зависимости от возраста отсутствовали при сравнении пациентов моложе 60 лет и пациентов 60—75 лет, при сравнении пациентов моложе 60 лет и пациентов 76—90 лет, пациентов 60—75 лет и пациентов 76—90 лет. Полученные данные свидетельствуют о сопоставимом профиле безопасности препарата Мексидол (раствор для в/в и в/м введения и таблетки, покрытые оболочкой) и плацебо при применении у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ИИ во всех исследованных возрастных группах.

Безопасность Мексидола также отдельно была оценена в подгруппе пациентов 60—75 лет с СД. На визите 5 не было выявлено статистически значимых различий в уровнях глюкозы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина, общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой и низкой плотности (табл. 7), что свидетельствует о безопасности Мексидола у пациентов, страдающих СД.

Заключение

Таким образом, в данном исследовании показана эффективность и безопасность длительной последовательной терапии Мексидолом во всех рассматриваемых возрастных группах пациентов: младше 60 лет, 60—75 и 76—90 лет, в том числе у пациентов 60—75 лет с СД.

Прием Мексидола на фоне базисной терапии у пациентов с полушарным ИИ в остром и раннем восстановительном периодах по основному критерию эффективности (результатам тестирования по модифицированной шкале Рэнкина) на момент окончания курса терапии показал большую эффективность по сравнению с плацебо: в популяции РР — у пациентов 60—75 лет, в том числе у пациентов с СД, в популяции ИТТ — у пациентов 60—75 лет с СД и пациентов 76—90 лет, что свидетельствует о повышении уровня жизнедеятельности.

На фоне терапии Мексидолом по сравнению с плацебо статистически значимо повысился уровень повседневной активности, который оценивался с помощью индекса Бартел у пациентов 60—75 лет с СД.

В подгруппе пациентов 76—90 лет в группе Мексидола уже на визите 2 доля пациентов без депрессивных симптомов была достоверно выше, чем в группе плацебо.

Терапия Мексидолом по сравнению с плацебо показала достоверное снижение когнитивно-аффективных симптомов депрессии у пациентов 60—75 лет с СД и пациентов 76—90 лет. Также было выявлено уменьшение выраженности соматических симптомов депрессии у пациентов 76—90 лет.

У пациентов 60—75 лет с СД отмечалось большее повышение качества жизни по сравнению с группой плацебо. У пациентов 76—90 лет в группе приема Мексидола наблюдалось значимое увеличение доли пациентов с отсутствием проблем с передвижением и самообслуживанием на момент окончания терапии. В подгруппах 60—75 лет с СД и 76—90 лет на фоне приема Мексидола показано досто-

верное увеличение доли пациентов с отсутствием проблем с выполнением повседневных дел.

Эффективность Мексидола по всем используемым шкалам была равной во всех возрастных группах.

Показана безопасность применения Мексидола у пациентов разных возрастных групп с ИИ в остром и раннем

восстановительном периодах. Во всех исследуемых подгруппах Мексидол в режиме последовательной терапии обладал благоприятным профилем переносимости и безопасности.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1. Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П., Камкин Е.Г., Бойко Е.Л., Дашьян В.Г., Крылов В.В. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018;12(3):5-12. Skvortsova VI, Shetova IM, Kakorina EP, Kamkin EG, Boyko EL, Dashyan VG, Krylov VV. Healthcare system for patients with stroke in Russia. Results of 10-years implementation of the measures aimed at improvement of medical care for patients with acute cerebrovascular events. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2018;12(3):5-12. (In Russ.). <https://doi.org/10.25692/ACEN.2018.3.1>
2. Стародубцева О.С., Бегичева С.В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий. *Фундаментальные исследования*. 2012;(8):424-427. Starodubtseva OS, Begicheva SV. Analysis of stroke incidence of the use of information technologies. *Fundamental'nye issledovaniya* [Basic research]. 2012;(8-2):424-427 (in Russ.).
3. Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2017;23(1):15-39. [https://doi.org/10.1016/S1052-3057\(03\)00042-9](https://doi.org/10.1016/S1052-3057(03)00042-9)
4. Kelly-Hayes M, Beiser A, Kase CS, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA. The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2003;12(03):119-126. [https://doi.org/10.1016/S1052-3057\(03\)00042-9](https://doi.org/10.1016/S1052-3057(03)00042-9)
5. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:2672-713. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182299496>
6. Парфенов В.А. Когнитивные нарушения после инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):22-27. Parfenov VA. Poststroke cognitive impairment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):22-27. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-22-27>
7. Парфенов В.А. *Ишемический инсульт*. М.:МИА; 2012. Parfenov VA. *Ischemic stroke*. М.:МИА; 2012 (In Russ.).
8. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р., Бодыхов М.К., Кичук И.В., Гудкова Ю.В., Солдатенкова Т.Д., Кондрашева Т.Т., Калинина Е.В., Новичкова М.Д., Кербиков О.Б. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности лекарственного препарата Мексидол в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106:18:47-54. Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Nartsysov YaR, Bodykhov MK, Kichuk IV, Gudkova YuV, Soldatenkova TD, Kondrasheva TT, Kaunina EV, Novichkova MD, Kerbikov OB. The randomized double-blind placebo-controlled study of efficacy and safety of mexidol in the complex therapy of ischemic stroke in the acute period. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(18):47-54. (In Russ.).
9. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Юрченко Ф.В. Мексидол в реабилитации больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт. *Украинский неврологический журнал*. 2007;3(4):77-81. Kuznetsova SM, Kuznetsov VV, Jurchenko FV. Mexidol in the rehabilitation of aged people after ischemic stroke. *Ukrainian neurological journal*. 2007;3(4):77-81. (In Russ.).
10. Спасенников Б.А. Применение Мексидола в терапии церебрального инсульта. *NovaInfo.Ru*. 2017;2(58):400-416. Spasennikov BA. Application of Mexidol in the therapy of cerebral stroke. *NovaInfo.Ru*. 2017;2(58):400-416. (In Russ.).
11. Шулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск*. 2018;118(12):87-93. Shchulkin AV. A modern concept of antihypoxic and antioxidant effects of mexidol. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(12):87-93. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812287>
12. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(12):86-90. Voronina T. A. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(12):86-90. (In Russ.).
13. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В., Коновалов Р.Н. Хронические цереброваскулярные заболевания и метаболический синдром: подходы к патогенетической терапии когнитивных нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(9):106-110. Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV, Kononov RN. Chronic cerebrovascular diseases and metabolic syndrome: approaches to pathogenic therapy of cognitive dysfunction. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(9):106-110. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201611691106-110>
14. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В., Агафьяна А.С., Голиков К.В., Богданов Э.И., Якупова А.А., Рошковская Л.В., Лукиных Л.В., Локштанова Т.М., Повереннова И.Е., Шепанкевич Л.А. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3):55-65. Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, Melnikova EV, Agafina AS, Golikov KV, Bogdanov EI, Yakupova AA, Roshkovskaya LV, Lukinykh LV, Lokshtanova TM, Poverennova IE, Shepankevich LA. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(3):55-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>

Поступила 21.05.2020

Received 21.05.2020

Принята в печать 20.08.2020

Accepted 20.08.2020