

©А.И. Кочетков, Н.А. Шаталова, М.В. Клепикова, Т.В. Филиппова, О.Д. Остроумова, 2023

К ВОПРОСУ О ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ: ФОКУС НА ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТ

А.И. КОЧЕТКОВ, Н.А. ШАТАЛОВА, М.В. КЛЕПИКОВА, Т.В. ФИЛИППОВА, О.Д. ОСТРОУМОВАФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России,
г. Москва

Аннотация. Хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) является одной из наиболее распространенных неврологических патологий. На ее развитие влияет множество факторов, среди которых особое место занимает артериальная гипертензия (АГ). ХИМ способствует когнитивным нарушениям, негативно сказывается на качестве жизни и приводит к двигательным и психоэмоциональным расстройствам. В аспекте терапии этого состояния важная роль принадлежит нейропротекторам и, в частности, применению этилметилгидроксипиридина сукцината (препарат Мексидол®, ООО «НПК «Фармасофт»», Россия), который оказывает мультимодальное действие и подтверждает свою высокую эффективность в большом количестве клинических исследований. Доказательная база этилметилгидроксипиридина сукцината, полученная в том числе в исследовании MEMO, свидетельствует об особенно высокой эффективности препарата среди пациентов с ХИМ и АГ: у них Мексидол® достоверно улучшает когнитивные функции, уменьшает уровень тревожности и астении и улучшает качество жизни. С учетом этого препарат может быть рекомендован для применения в комплексной терапии ХИМ, в особенности у пациентов с АГ.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, этилметилгидроксипиридина сукцинат, Мексидол®, артериальная гипертензия, когнитивные функции.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: А.И. Кочетков, Н.А. Шаталова, М.В. Клепикова, Т.В. Филиппова, О.Д. Остроумова. К вопросу о доказательной базе нейропротекторной терапии: фокус на этилметилгидроксипиридина сукцинат.

Терапия. 2023; 9(8): 162–172.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.8.162-172>

MORE ON THE NEUROPROTECTORY THERAPY EVIDENTIAL BASE: FOCUS AT ETHYLMETHYL HYDROXYPYRIDINE SUCCINATE

KOCHETKOV A.I., SHATALOVA N.A., KLEPIKOVA M.V., FILIPPOVA T.V., OSTROUMOVA O.D.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

Abstract. Chronic cerebral ischemia (CCI) is one of the most common neurological pathologies. Its development is influenced by many factors, among which arterial hypertension (AH) occupies a special place. CCI contributes to cognitive impairments manifestation, negatively affects life quality of patients and leads to motor and psychoemotional disorders. In terms of the treatment of this condition, an important role belongs to neuroprotectors and, in particular, to the use of ethylmethylhydroxypyridine succinate (drug Mexidol®, Pharmasoft LLC, Russia), which has a multimodal effect and has confirmed its high efficacy in a large number of clinical studies. Evidentiary basis of ethylmethylhydroxypyridine succinate, obtained also in the MEMO study, indicates a particularly high efficacy of that medicine among CCI patients with hypertension: in them Mexidol® significantly improves cognitive functions, reduces the level of anxiety and asthenia and improves the quality of life. Taking this into account, this drug can be recommended for use in complex therapy of CCI, especially in patients with arterial hypertension.

Key words: chronic cerebral ischemia, ethylmethylhydroxypyridine succinate, Mexidol®, arterial hypertension, cognitive functions.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Kochetkov A.I., Shatalova N.A., Klepikova M.V., Filippova T.V., Ostroumova O.D. More on the neuroprotectory therapy evidential base: focus at ethylmethyl hydroxypyridine succinate. Therapy. 2023; 9(8): 162–172.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.8.162-172>

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) — одна из самых часто диагностируемых неврологических патологий в клинической практике [1]. ХИМ является многофакторным заболеванием, его развитие определяет сочетание множества факторов, включая артериальную гипертензию (АГ), атерогенную дислипидемию, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром и хроническую болезнь почек [2–3]. Одним из важных патогенетических звеньев ХИМ служит церебральная микроангиопатия [4], в генезе которой ключевую роль играет АГ как предиктор развития эндотелиальной дисфункции [5]. Последняя, в свою очередь, приводит к ремоделированию сосудов, предрасполагает к агрегации тромбоцитов, снижению выраженности вазодилатации, потенцирует вялотекущее воспаление и рост гладкомышечных клеток, в результате чего развиваются липогиалиноз, фибриноидный некроз или микроатероматоз мелких пенетрирующих артерий и артериол [6].

ХИМ клинически дебютирует многими синдромами. Основные среди них — снижение когнитивных функций, нарушение походки, развитие тревожности, астении, депрессивного симптомокомплекса [4, 7]. Актуальность проблемы ХИМ и ассоциированных с ней синдромов заключается как в ухудшении прогноза для пациента в целом, так и снижении качества его жизни, негативном влиянии на приверженность к терапии ввиду прежде всего когнитивных нарушений (КН), что в конечном итоге ведет к снижению эффективности лечения пациента [8, 9]. Подобные факты диктуют необходимость совершенствования стратегий ведения пациентов с ХИМ и поиска препаратов, способных оказывать максимально широкое комплексное терапевтическое действие, необходимое для купирования всего спектра связанных с ней нарушений.

В лечении ХИМ, помимо контроля перечисленных выше причин ее развития, основополагающее значение имеет нейропротекторная терапия [10, 11]. Одним из ярких представителей препаратов данной группы является этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол®, ООО «НПК «Фармасофт», Россия). Его отличает мультимо-

дальный механизм действия, который реализуется благодаря антиоксидантным, антигипоксантным, мембранопротекторным и ноотропным свойствам препарата. Благодаря антиоксидантному эффекту, Мексидол® препятствует различным процессам свободно-радикального повреждения клеточных мембран и внутреннего содержимого клеток. Нейропротекторное действие препарата способствует уменьшению глутаматной эксайтоксичности. Также Мексидол® обладает анксиолитическим и мембраностабилизирующими эффектами [12–14]. Эффективность терапии этим препаратом доказана во многих клинических исследованиях.

ВОЗМОЖНОСТИ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА В НЕЙРОПРОТЕКЦИИ ПРИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Одной из ключевых работ последних лет стало исследование МЕМО (МЕксидол — хроническая ишемия МОзга) — международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности последовательной терапии препаратами Мексидол® (парентерально по 500 мг/сут в течение 14 дней) и Мексидол® ФОРТЕ 250 (перорально по 1 таблетке 250 мг 3 раза/сут на протяжении 2 мес) у пациентов с ХИМ [15]. Поскольку АГ служит одним из важнейших факторов в развитии ХИМ и ведет к когнитивным нарушениям, отдельно был выполнен субанализ исследования МЕМО в зависимости от наличия у пациентов АГ [16].

Согласно результатам исследования МЕМО [15] и его субанализа по АГ [16], на фоне последовательного приема препаратов Мексидол® + Мексидол® ФОРТЕ 250 по завершении периода наблюдения (общая длительность — 75 дней) статистически значимая положительная динамика по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) была отмечена как в общей группе пациентов, так и в группе больных с АГ. MoCA-тест представляет собой валидизированный инструмент диагностики когнитивных нарушений, в том числе сосудистого генеза, который оценивает внимание, планирование и контроль

(так называемые управляющие или исполнительные функции), память, зрительно-пространственные способности, абстрагирование, способность к счету и ориентацию [17–19]. Полученные в исследовании МЕМО результаты по данным МоСа-теста свидетельствуют о регрессе когнитивных нарушений на фоне изучаемой терапии. Нижняя граница 95% доверительного интервала для разности средних основного показателя эффективности в группах Мексидол® + Мексидол® ФОРТЕ 250 и плацебо была положительной величиной, что позволило констатировать превосходящую эффективность последовательной терапии этими препаратами над плацебо как в целом в исследовании, так и среди пациентов с АГ [16].

Аналогичным образом и в общей популяции, и среди пациентов с АГ при выполнении теста замены цифровых символов у участников, принимавших Мексидол® + Мексидол® ФОРТЕ 250, медиана абсолютной динамики баллов была статистически значимо выше по сравнению с группой плацебо (рис. 1). Такие результаты свидетельствуют о положительном влиянии препаратов Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 на когнитивные функции, в частности на скорость обработки зрительно-пространственной информации, рабочую память, концентрацию и поддержание внимания, в том числе на самых начальных этапах развития когнитивных расстройств [20–23].

Кроме того, в исследовании МЕМО была показана статистически значимая положительная динамика по шкале астении MFI-20 (рис. 2) и шкале тревоги Бека (рис. 3) у пациентов, получавших препараты Мексидол® + Мексидол® ФОРТЕ 250, как в общей популяции пациентов, так и у больных с АГ, по сравнению с пациентами, принимавшими

плацебо [15, 16]. Это свидетельствует о регрессе астенического и тревожного синдромов на фоне терапии рассматриваемыми препаратами.

Согласно результатам опросника для выявления признаков вегетативных изменений Вейна, в общей популяции у пациентов, которым назначались Мексидол® + Мексидол® ФОРТЕ 250, медиана абсолютной динамики баллов по завершении исследования была статистически значимо выше, чем в группе плацебо, что говорит об уменьшении проявлений вегетативной дисфункции. В подгруппе пациентов с АГ, получавших последовательную терапию препаратами Мексидол® + Мексидол® ФОРТЕ 250, отмечалась тенденция к снижению

Рис. 1. Разница в динамике баллов в тесте замены цифровых символов на фоне терапии препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 в общей популяции исследованных пациентов и в подгруппе с артериальной гипертензией

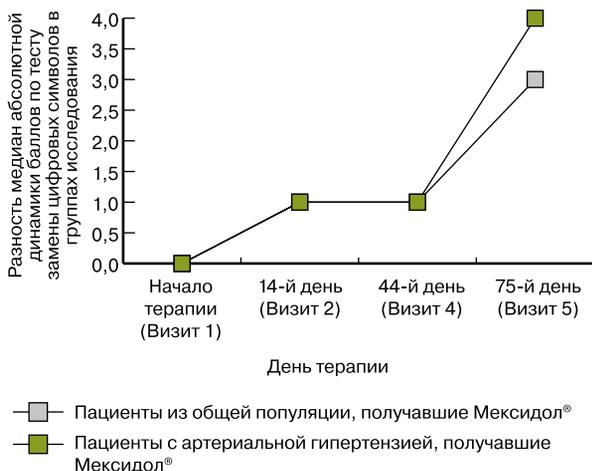


Рис. 2. Разница динамики баллов по шкале MFI-20 на фоне терапии препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 в общей популяции исследованных пациентов и в подгруппе с артериальной гипертензией

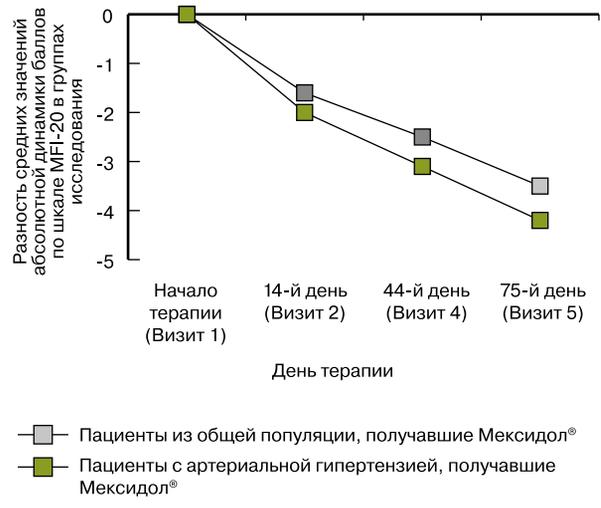
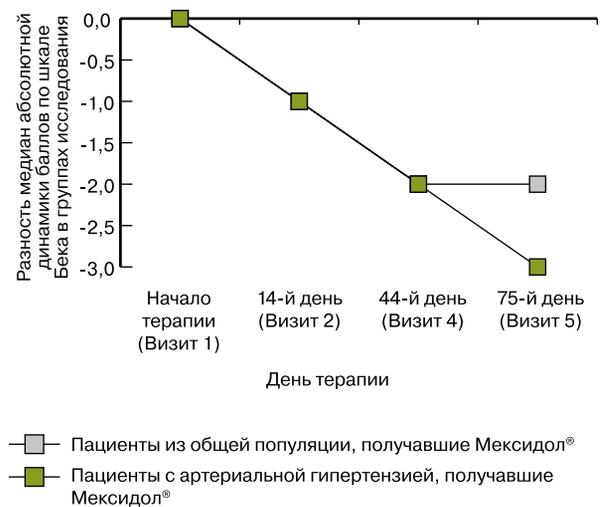


Рис. 3. Разница в динамике баллов по шкале Бека на фоне терапии препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 в общей популяции и в подгруппе с артериальной гипертензией



числа баллов по опроснику Вейна в сравнении с группой плацебо [15, 16].

По шкале двигательной активности у пожилых Тинетти после завершения исследования в общей популяции и в подгруппе пациентов с АГ медиана абсолютной динамики баллов аналогичным образом была статистически значимо выше в группе Мексидол® + Мексидол® ФОРТЕ 250 по сравнению с плацебо. Такие результаты позволяют констатировать, что последовательная терапия Мексидол® + Мексидол® ФОРТЕ 250 уменьшает выраженность двигательных расстройств, положительно влияет на статику, включая улучшение показателей равновесия и ходьбы [15, 16].

При сопоставлении результатов МЕМО и его субанализа в группах пациентов с наличием/отсутствием АГ [15, 16] обращает на себя внимание более выраженная положительная динамика в состоянии когнитивных функций в группе пациентов с АГ в сравнении с общей популяцией пациентов, включенных в исследование. Так, по шкале МоСА среднее значение разницы баллов между группами активной терапии препаратом Мексидол® и плацебо среди участников с АГ и в общей популяции составляло 2,26 и 2,05 балла соответственно, а согласно результатам теста замены цифровых символов, разница между медианами баллов в группах Мексидола и плацебо среди пациентов с АГ и в общей популяции больных была соответственно 4 и 3 балла. Сходная закономерность была обнаружена и в отношении положительной динамики симптомов астении и тревожных расстройств. В частности, по шкале астении MFI-20 среднее значение разницы баллов между группой терапии препаратом Мексидол® и группой плацебо и среди пациентов с АГ и в общей популяции равнялось соответственно 4,15 и 3,53 балла. По шкале тревоги Бека разница между медианами баллов в группах активной терапии и плацебо среди больных АГ и в общей популяции составляла соответственно 3 и 2 балла. Согласно результатам тестирования по опроснику качества жизни SF-36, при анализе психологического компонента здоровья разница между медианами баллов в группах терапии препаратом Мексидол® и плацебо среди участников с АГ и в общей популяции была равна соответственно 4,5 и 4 балла. Следовательно, можно сделать вывод, что Мексидол® по симптомокомплексам, ассоциированным с ХИМ, демонстрирует превосходящую терапевтическую эффективность именно у пациентов с наличием АГ в анамнезе.

ОБЗОР ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗЫ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА

В настоящее время проведен ряд исследований препарата Мексидол®, доказывающих его высокую

эффективность в комплексной коррекции симптомов ХИМ [24–30].

Так, в соответствии с результатами исследования Е.И. Чукановой с соавт. [26] у пациентов с ХИМ при приеме Мексидола улучшается когнитивное функционирование и характер двигательной активности, уменьшается выраженность симптомов депрессии, тревоги и астении. Целью рассматриваемой работы была оценка эффективности и безопасности применения препаратов Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 у пациентов с ХИМ и сопутствующими АГ и атеросклерозом (n=60). Больные были разделены на 2 группы: 1-я группа (основная) вместе с базовой терапией получала Мексидол® 500 мг внутривенно капельно 14 дней, и далее – Мексидол® ФОРТЕ 250 перорально по 1 таблетке (250 мг) 3 раза/сут в течение 60 дней; во 2-й группе (контрольной) применялась только базовая терапия сопутствующих заболеваний (АГ и атеросклероз). Динамика состояния пациентов оценивалась по модифицированному опроснику субъективных неврологических симптомов, шкале астении MFI-20, МоСА-тесту, шкалам Тинетти и тревоги и депрессии Гамильтона; кроме них, использовалась шкала общего клинического впечатления (англ. Clinical Global Impression Scale). Период наблюдения составлял 74 дня, в процессе которого пациенты совершали 3 визита: исходный, на 14-е и на 74-е сутки. По окончании исследования на третьем визите согласно модифицированному опроснику субъективных неврологических симптомов на фоне терапии препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 в сравнении с контрольной группой наблюдалось статистически значимо более выраженное уменьшение головокружения (медиана баллов в конце периода наблюдения 1,5 и 3,00 соответственно), шаткости походки (1,00 и 3,00 балла), шума в ушах (1,00 и 3,00 балла) и утомляемости (2,00 и 3,00 балла). В соответствии со шкалой МоСА на фоне последовательной (сначала инъекционной, затем пероральной) терапии Мексидолом у пациентов в конце периода наблюдения на 3,3 балла улучшилось когнитивное функционирование. Авторами было отмечено положительное влияние препарата на выраженность тревоги и депрессии: в группе последовательной терапии препаратом Мексидол® в конце периода наблюдения медиана общего балла по подшкалам тревоги и депрессии уменьшилась соответственно с 8,00 и 7,00 до 5,00 балла по каждой из подшкал, и эта динамика в группе активной терапии была статистически значимо более выраженной (p < 0,01) по сравнению с контролем. Сходным образом лечение препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 ассоциировалось с регрессом симптомов астении по шкале MFI-20 – с исходных 66 до 45 баллов (p < 0,01) на заключительном визите. При анализе результатов по шкале Тинетти было про-

демонстрировано статистически значимое положительное влияние препаратов на двигательную активность: на фоне их приема средний балл возрос с исходных $25,9 \pm 1,9$ до $38,7 \pm 2,1$ балла ($p < 0,01$ по сравнению с исходным уровнем). В отличие от этого в группе контроля динамика балльной оценки по шкале Тинетти статистически значимо не изменилась. Изучаемая схема последовательной терапии Мексидолом, согласно шкале общего клинического впечатления, также характеризовалась высокими показателями удовлетворенности лечением как со стороны пациентов (в 100% случаев), так и врачей (93,3%; аналогичный показатель в контрольной группе составил лишь 36,7%). Таким образом, данное исследование доказало положительное влияние последовательной терапии препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 на когнитивные функции, двигательную активность, астению, проявления тревожных и депрессивных синдромов у пациентов с ХИМ на фоне АГ и атеросклероза.

Терапевтическая эффективность препарата Мексидол® у пациентов с ХИМ и АГ также изучалась Е.В. Болотовой с соавт. [27]. Вошедшие в проведенное ими исследование пациенты были разделены на две группы: 1-я ($n=21$) получала только антигипертензивные препараты, участникам 2-й ($n=21$) вместе с базовой антигипертензивной терапией назначался Мексидол® (в течение первых 10 сут препарат вводился внутривенно струйно по 200 мг/сут, а затем еще 6,5 нед пациенты принимали его в таблетированной форме по 500 мг/сут). После завершения исследования (через 8 нед) на фоне терапии Мексидолом была выявлена статистически значимая положительная динамика в спектре жалоб больных: у 90% была купирована головная боль, у 55% улучшилась память, у 50% повысилась способность к концентрации внимания, у 67% регрессировала тревожность ($p < 0,001$ во всех случаях). Терапия препаратом Мексидол® обеспечила статистически значимое улучшение когнитивного функционирования пациентов как по данным краткой шкалы оценки психического статуса (баллы возросли с исходных $26,85 \pm 1,1$ до $28,71 \pm 0,8$; $p < 0,001$), так и при оценке по результатам МоСА-теста (исходно $24,4 \pm 0,7$ балла, в конце периода наблюдения – $26,5 \pm 0,9$ балла; $p < 0,001$). В контрольной группе статистически значимых изменений в когнитивном функционировании в динамике обнаружено не было.

Эффекты последовательной терапии препаратом Мексидол® (внутривенно капельно 500 мг 1 раз/сут в течение 14 дней) с последующим приемом Мексидола ФОРТЕ (таблетки, 750 мг/сут на протяжении 60 дней) у пациентов с ХИМ I–II ст. и сопутствующими АГ и атеросклерозом ($n=57$) изучались в другой работе [28]. В рамках исследования было сформировано две группы: в 1-й (основ-

ной) 27 пациентов, помимо базисного лечения коморбидных состояний, получали Мексидол® по указанной выше схеме, во 2-й (контрольной) у 30 человек применялась только базисная терапия. По окончании исследования отмечался выраженный положительный эффект препаратов Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 на когнитивные функции, уровень тревожности, депрессии, астении и двигательную активность. У пациентов основной группы статистически значимо возросла медиана баллов по шкале МоСА (с 25 до 29 баллов; $p < 0,05$), уменьшилась выраженность астении согласно шкале MFI-20 (с 44 до 32 баллов; $p < 0,05$), тревоги (медиана баллов исходно 7, в динамике – 6 баллов; $p < 0,05$), депрессии (с 13 до 11 баллов; $p < 0,05$). Также в группе последовательной терапии Мексидолом наблюдалось улучшение аспектов двигательной активности пациентов по шкале Тинетти ($p < 0,05$). Интересно отметить, что на фоне последовательного применения препаратов Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 было установлено статистически значимое снижение систолического артериального давления (медиана исходно – 130 мм рт.ст., в динамике – 125 мм рт.ст.; $p < 0,05$). Вероятно, это связано с регрессом тревоги под влиянием данной схемы терапии.

Схожие данные были получены и в исследовании Щепанкевич Л.А. с соавт. [29], где изучалось влияние аналогичной схемы применения препарата (Мексидол® 500 мг внутривенно капельно в течение 14 дней с последующим приемом таблетированного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 750 мг/сут на протяжении 60 дней) на эмоциональный статус, когнитивную сферу, симптомы астении и качество жизни у пациентов с ХИМ пожилого возраста в условиях сопутствующей АГ и атеросклеротического поражения экстра-/интракраниальных артерий. Участники исследования ($n=60$) были разделены на две группы по 30 человек в каждой. 1-я группа (основная) получала, помимо базисной терапии, Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ по описанной выше схеме, 2-я (контрольная) находилась только на лечении базисными препаратами для контроля сопутствующих заболеваний. В конце периода наблюдения (через 74 ± 5 сут) на фоне терапии препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ отмечалось статистически значимое улучшение когнитивного функционирования (результаты тестирования по МоСА возросли с $24,0 \pm 2,4$ до $27,2 \pm 2,0$ балла), регресс астенического синдрома (по шкале MFI-20 балльная оценка астении снизилась с $56,4 \pm 3,5$ до $32,0 \pm 4,1$ балла) и тревоги (по шкале тревоги Гамильтона исходные $13,2 \pm 2,1$ баллов уменьшились до $9,6 \pm 1,3$ баллов), благоприятное влияние на двигательную сферу (по шкале Тинетти исходный уровень в $34 \pm 1,8$ балла возрос до $37 \pm 1,3$ балла) и качество жизни (по опроснику SF-36 суммарный

МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат



МЕКСИДОЛ® ФОРТЕ 250

БЕРЕЖНАЯ РЕСТАВРАЦИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

Оригинальный (референтный) препарат¹

Мультиmodalность клинических эффектов²⁻³:

- Ноотропное, антиамнестическое действие (улучшение памяти и внимания)
- Противотревожное действие
- Вегетостабилизирующее действие

Препарат выбора среди неврологов и терапевтов⁴

Высокая эффективность у пациентов с ЦВЗ*, доказанная в РКИ⁶⁻⁷**

Высокий профиль безопасности, доказанный в РКИ⁶⁻⁷**

Присутствие в Клинических рекомендациях и Стандартах оказания медицинской помощи пациентам с ЦВЗ⁸**

Мексидол®. Опыт клинического применения более 25 лет*⁵

*ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания **РКИ – рандомизированные клинические исследования

¹Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010, письмо №7375 ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 08.05.2018, письмо №8795 ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 30.05.2018, письмо №7358 ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 07.04.2020. ²Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг ЛП №(000066)-(PГ-RU)-030620; Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол® раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл ЛП №(000107)-(PГ-RU)-291220; Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг ЛП №(000066)-(PГ-RU)-301020. ³Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии. 2012;12:86-90. ⁴Ipsos, PIndex «Мониторинг назначений ЛП», 2 кв. 2020, назначения неврологов и терапевтов/ВОПов препаратов группы нейропротекторов. ⁵Приказ МЗ РФ «О разрешении медицинского применения» N432 от 31.12.1996. ⁶Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В. с соавт. 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 восстановительных периодах полшарного ишемического инсульта (ЭПИКА). Журнал неврологии и психиатрии. 2017;3(2):55-65. ⁷Федин А.И., Захаров В.В., Танащян М.М., Чуланова Е.И., Маджидова Е.Н., Щепанкевич Л.А., Остроумова О.Д. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование MEMO). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(11):7-16. ⁸Министерство здравоохранения Российской Федерации. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121117>. <https://cr.minzdrav.gov.ru/> и <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/stranitsa-983/2-standarty-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi> на дату обращения 07.06.2022.

балл увеличился с $87,6 \pm 3,8$ до $98,2 \pm 4,1$; $p < 0,05$ во всех случаях). В отличие от этого в контрольной группе статистически значимых изменений ни по одной из шкал обнаружено не было.

Эффективность и безопасность Мексидола у пациентов с ХИМ, АГ и признаками атеросклероза анализировались еще в одной работе [30], которая представляла собой открытую наблюдательную программу. В нее были также включены 60 человек, разделенных на две равные группы: участники основной группы в дополнение к базисной терапии (антигипертензивные, липид-/сахароснижающие препараты) получали Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 по схеме, аналогичной в цитированном выше исследовании [29], в контрольной группе у пациентов применялась только базисная терапия. Период наблюдения составлял 74 дня. По завершении исследования на фоне терапии Мексидолом было установлено статистически значимое снижение астении (медиана баллов по MFI-20 исходно равнялась 17 [14; 19] баллам, в конце наблюдения – 6 [5; 9] баллам, $p < 0,05$; при этом статистически значимая положительная динамика на фоне активной терапии наблюдалась в регрессе как психических, так и физических аспектов астении), а также выраженности вегетативных расстройств (медиана баллов по шкале Вейна исходно 24 [21; 25] балла, в динамике – 15 [13; 21] баллов, $p < 0,05$). Подобные благоприятные эффекты последовательной терапии препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 обеспечили улучшение качества жизни пациентов: в конце периода наблюдения в группе терапии этими препаратами в сравнении с пациентами контрольной группы были статистически значимо лучше показатели суммарных психологического и физического компонентов здоровья ($p < 0,001$ в обоих случаях).

Как уже говорилось, АГ выступает одним из основных факторов развития ХИМ: в частности, имеются исследования, продемонстрировавшие прямую корреляцию между уровнем когнитивных нарушений и степенью АГ [31, 32]. Здесь следует отметить, что в спектр мультимодальных эффектов Мексидола входит и некоторое положительное влияние на уровень артериального давления (АД), заключающееся в его нормализации, вероятно, на фоне уменьшения выраженности тревожности и вегетостабилизации. Этот эффект очень важен для больных с ХИМ и сопутствующей АГ, поскольку уровень АД входит в число определяющих факторов поражения органов-мишеней, в том числе головного мозга [33]. Помимо упомянутого выше исследования [28], снижение АД на фоне применения этилметилгидроксипиридина сукцината было показано и в ряде других работ [34, 35]. В частности, изучались [34] возможности применения Мексидола в комплексной терапии АГ 1–2 степе-

ни у пациентов молодого возраста ($n=120$; средний возраст $27,0 \pm 5,5$ лет). Все участники этого исследования в зависимости от получаемого лечения были разделены на 4 группы: 1-я – монотерапия Мексидолом по 1 таблетке (125 мг) 3 раза/сут; 2-я – комбинированная терапия бисопрололом (2,5–5 мг) и Мексидолом по 1 таблетке (125 мг) 3 раза/сут; 3-я – монотерапия бисопрололом 2,5–5 мг; 4-я – интервенция по коррекции образа жизни без применения медикаментозной терапии. Период наблюдения составлял 90 дней. В конце периода наблюдения наиболее выраженное снижение среднесуточного систолического и диастолического АД наблюдалось в группе комбинированной терапии Мексидолом и бисопрололом – на 20 и 27% соответственно. Аналогичные показатели в 1-й группе (монотерапия этилметилгидроксипиридина сукцинатом) составили соответственно 17 и 12,5%, в 3-й (монотерапия бета-адреноблокатором) – 17,5 и 21% соответственно. В 4-й группе положительной динамики АД по результатам его суточного мониторирования выявлено не было.

Заслуживает внимания и еще одно исследование [35], где среди прочего оценивалось влияние Мексидола на уровень АД у пациентов пожилого и старческого возраста (средний возраст около 72 лет) с АГ II–III стадии в комбинации с антигипертензивной терапией. Всего в это исследование были включены 67 пациентов, разбитых на две группы. В обеих группах исходно назначались один или два антигипертензивных препарата, причем на протяжении первых 8–10 дней терапия в группах была сходной по количеству, классам и дозам антигипертензивных средств. Пациентам основной группы дополнительно назначался Мексидол® по 100 мг внутримышечно 2 раза/сут на протяжении 10 дней, далее – по 125 мг внутрь 3 раза/сут в течение 2–4 мес. По результатам терапии АД статистически значимо снизилось как в основной, так и контрольной группах ($p < 0,001$). Вместе с тем в группе, где дополнительно назначался Мексидол®, наблюдалось более выраженное снижение систолического и диастолического АД в целом за сутки и в ночное время, а также статистически значимое снижение вариабельности систолического АД в течение суток ($p < 0,05$).

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ВЛИЯНИЯ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА НА КОГНИТИВНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ

Положительное влияние Мексидола на когнитивные функции можно объяснить его мультимодальным спектром терапевтических эффектов, проявляющихся выраженным антиоксидантным, мембраностабилизирующим и антигипоксант-

ным действием [15]. Кроме того, влияя на физико-химические процессы, Мексидол® повышает активность мембраны, в результате чего увеличивается активность синапсов, что также обуславливает улучшение когнитивного статуса [25, 29]. Как следует из представленных выше данных, в комплекс эффектов препарата Мексидол® входит и анксиолитический эффект, который, в свою очередь, можно объяснить непрямым влиянием этилметилгидроксипиридина сукцината на ГАМК-рецепторы [36]. Препарат обеспечивает также прямую нейропротекцию за счет непосредственного влияния на дыхательную цепь митохондрий, реализуя ее восстановление при ишемии и гипоксии и стимулируя энергообмен в нейроне [37]. Препарат также подавляет глутамат-индуцируемую эксайтотоксичность, НАДФН2-аскорбат-зависимое и перекисное окисление липидов, происходящее при участии ионов железа, сорбирует супероксидный анион-радикал, стимулирует активность селен-зависимой глутатионпероксидазы, обеспечивая подавление свободно-радикального окисления [38]. Также у Мексидола выявлена способность угнетать АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов и повышать соотношение простациклин/тромбоксан А2, тем самым улучшая эндотелиальную функцию и реологию крови [39]. При использовании Мексидола улучшаются показатели эндотелий-зависимой вазодилатации и антиагрегационный профиль сосудистой стенки [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам исследования и субанализа МЕМО на фоне приема препарата Мексидол® у пациентов с ХИМ, особенно при наличии сопутствующей АГ, статистически значимо улучшаются когнитивные функции, уменьшается уровень тревожности, снижается уровень астении, улучшается качество жизни. Можно предположить, что более выраженный клинический эффект Мексидола в подгруппе пациентов с АГ достигается за счет нескольких точек приложения его действия: регресса изменений в головном мозге, ассоциированных с АГ, на фоне мультимодальных эффектов препарата, повышения эффективности антигипертензивной терапии и прямой нейропротекции [41].

Исходя из представленных данных, можно сделать вывод о том, что Мексидол® может быть рекомендован для применения в комплексной медикаментозной терапии ХИМ, в особенности у пациентов с сопутствующей АГ. При этом является эффективная «ступенчатая» схема терапии: Мексидол® по 500 мг внутривенно или внутримышечно в течение 14 дней, с последующим переходом на Мексидол® ФОРТЕ 250 по 1 таблетке 3 раза/сут в течение 2 мес. Именно такая схема применения, продемонстрировавшая высокую клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности, позволит максимально раскрыть терапевтический потенциал препарата Мексидол®.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шмидт Е.В., Лунев Д.К., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга. М.: Медицина. 1976; 284 с. [Schmidt E.V., Lunev D.K., Vereshchagin N.V. Vascular diseases of brain and spine. Moscow: Meditsina. 1976; 284 pp. (In Russ.).]
2. Hebert R., Lindsay J., Verreault R. et al. Vascular dementia: Incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging. *Stroke*. 2000; 31(7): 1487–93. <https://dx.doi.org/10.1161/01.str.31.7.1487>.
3. Posner H.B., Tang M.X., Luchsinger J. et al. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology*. 2002; 58(8): 1175–81. <https://dx.doi.org/10.1212/wnl.58.8.1175>.
4. Кулеш А.А., Емелин А.Ю., Боголепова А.Н. с соавт. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021; 13(1): 4–12. [Kulesh A.A., Emelin A.Yu, Bogolepova A.N. et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021; 13(1): 4–12 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-4-12>. EDN: FFDWBPB.
5. Higashi Y., Kihara Y., Noma K. Endothelial dysfunction and hypertension in aging. *Hypertens Res*. 2012; 35(11): 1039–47. <https://dx.doi.org/10.1038/hr.2012.138>.
6. Bennett M.R., Sinha S., Owens G.K. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Circ Res*. 2016; 118(4): 692–702. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306361>.
7. Пизова Н.В. Мультимодальный подход в лечении хронической ишемии головного мозга: что должен знать врач? *Медицинский совет*. 2020; (4): 66–73. [Pizova N.V. A multimodal approach in the treatment of chronic cerebral ischemia: What should a doctor know? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020; (4): 66–73 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2020-4-66-73>. EDN: FWOZMJ.
8. Захаров В.В., Слепцова К.Б., Мартынова О.О. Хроническая ишемия мозга: взгляд из XXI века. *PMЖ*. 2021; 29(5): 45–49. [Zakharov V.V., Sleptsova K.B., Martynova O.O. Chronic cerebral ischemia: A view from the XXI century. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2021; 29(5): 45–49 (In Russ.).] EDN: ISMXTS.
9. Левин О.С., Чимагомедова А.Ш. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии. *Психиатрия*. 2018; (2): 158–166. [Levin O.S., Chimagomedova A.S. Cognitive disorders in discirculatory encephalopathy. *Psikhiatriya = Psychiatry*. 2018; (2): 158–166 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.30629/2618-6667-2018-78-158-166>. EDN: YNKPHN.
10. Левин О.С. Диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии. Методическое пособие. М.: Издательство МАИ. 2010; 8 с. [Levin O.S. Diagnosis and treatment of discirculatory encephalopathy. Handbook. Moscow: Moscow Aviation Institute Publishing House. 2010; 8 pp. (In Russ.).] ISBN: 5703521998, 9785703521991.

11. Гусев Е.И., Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Хроническая цереброваскулярная недостаточность (факторы риска, патогенез, клиника, лечение). Москва: AST 345. 2018; 190 с. [Gusev E.I., Chukanova E.I., Chukanova A.S. Chronic cerebrovascular insufficiency (risk factors, pathogenesis, clinic, treatment). Moscow: AST 345. 2018; 190 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-6041430-3-2.
12. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 112(12): 86–90. [Voronica T.A. Mexidol: The spectrum of pharmacological effects. Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2012; 112(12): 86–90 (In Russ.)]. EDN: PTUPBT.
13. Шулькин А.В., Якушева И.В., Черных И.В. Сравнение фармакокинетических параметров препарата Мексидол с препаратом этилметилгидроксипиридина сукцината. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114(11–2): 40–43. [Shchulkin A.V., Yakusheva I.V., Chernykh I.V. Comparison of the pharmacokinetic parameters of the drug Mexidol with the drug ethylmethylhydroxypyridine succinate. Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2014; 114(11–2): 40–43 (In Russ.)]. EDN: TGLTQN.
14. Кунельская Н.Л., Левина Ю.В., Янюшкина Е.С. с соавт. Перспективы применения препарата Мексидол для лечения больных, страдающих нейросенсорной тугоухостью и цереброваскулярной недостаточностью. Вестник оториноларингологии. 2019; 84(6): 108–111. [Kunel'skaya N.L., Levina Iu.V., Yanyushkina E.S. et al. Possibility of application Mexidol for the treatment of patients suffering from sensorineural hearing loss and cerebrovascular insufficiency. Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology. 2019; 84(6): 108–111 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/otorino201984061108>. EDN: YVYSLU.
15. Федин А.И., Захаров В.В., Танашян М.М. с соавт. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование MEMO). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021; 121(11): 7–16. [Fedin A.I., Zakharov V.V., Tanashyan M.M. et al. Results of an international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO). Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2021; 121(11): 7–16 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro20211211117>. EDN: OBNTNH.
16. Захаров В.В., Остроумова О.Д., Кочетков А.И. с соавт. Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 (исследование MEMO): результаты субанализа у пациентов с артериальной гипертензией. Терапия. 2023; 9(1): 145–159. [Zakharov V.V., Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. et al. International multicenter randomized double-blind placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol® and Mexidol® FORTE 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO): subanalysis in patients with arterial hypertension. Terapiya = Therapy. 2023; 9(1): 145–159 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.1.145-159>. EDN: SPQRST.
17. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bedirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment [published correction appears in J Am Geriatr Soc. 2019; 67(9): 1991]. J Am Geriatr Soc. 2005; 53(4): 695–99. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>.
18. Захаров В.В. Нейropsychологические тесты. Необходимость и возможность применения. Consilium Medicum. 2011; 13(2): 98–106. [Zakharov V.V. Neuropsychological tests. Necessity and possibility of application. Consilium Medicum. 2011; 13(2): 98–106 (In Russ.)]. EDN: RAPIYF.
19. Zaidi K.B., Rich J.B., Sunderland K.M. et al. Methods for improving screening for vascular cognitive impairment using the Montreal Cognitive Assessment. Can J Neurol Sci. 2020; 47(6): 756–63. <https://dx.doi.org/10.1017/cjn.2020.121>.
20. Wechsler D. The measurement of adult intelligence. Baltimore, MD: The Williams & Wilkins Company. 1939.
21. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale – revised manual. New York: Psychological Corporation. 1981.
22. Jaeger J. Digit Symbol Substitution Test: The case for sensitivity over specificity in neuropsychological testing. J Clin Psychopharmacol. 2018; 38(5): 513–19. <https://dx.doi.org/10.1097/JCP.0000000000000941>.
23. Chou M.Y., Nishita Y., Nakagawa T. et al. Role of gait speed and grip strength in predicting 10-year cognitive decline among community-dwelling older people. BMC Geriatr. 2019; 19(1): 186. <https://dx.doi.org/10.1186/s12877-019-1199-7>.
24. Лянг О.В., Кочетов А.Г. Применение Мексидола при ишемии головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 113(12): 126–129. [Lyang O.V., Kochetov A.G. The use of Mexidol in chronic cerebral ischemia. Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2013; 113(12): 126–129 (In Russ.)]. EDN: RTMTOX.
25. Антипенко Е.А. Адаптогенные эффекты Мексидола при хронической ишемии головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 112(3): 44–49. [Antipenko E.A. Adaptogenic effects of Mexidol in chronic cerebral ischemia. Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2012; 112(3): 44–49 (In Russ.)]. EDN: PBZFBH.
26. 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 E.I., Chukanova A.S. Efficacy and safety of the drug Mexidol FORTE 250 as part of sequential therapy in patients with chronic ischemia of the brain. Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2019; 119(9): 39–45 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro201911909139>. EDN: PEGQWJ.
27. Болотова Е.В., Лущай Т.Ю., Ковригина И.В. Повышение эффективности лечения гипертонической энцефалопатии препаратом Мексидол. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018; 118(4): 61–64. [Bolotova E.V., Lushpay N.Yu., Kovrigina I.V. Improvement of the efficacy of treatment of hypertensive encephalopathy by using Mexidol. Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2018; 118(4): 61–64 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro20181184161-64>. EDN: USBEEW.
28. Катаева Н.Г., Замощина Т.А., Светлик М.В. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 при последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120(11): 59–63. [Kataeva N.G., Zamoshchina T.A., Svetlik M.V. Effectiveness and safety of Mexidol FORTE 250 in the sequential therapy in patients with chronic ischemia. Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2020; 120(11): 59–63 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro202012011159>. EDN: OZAFFL.
29. Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Танеева Е.В. с соавт. 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. [Shchepankevich L.A., Nikolaev Yu.A., Taneeva E.V. et al. The efficacy and safety study of Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic cerebral ischemia. Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2021; 121(10): 32–37 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro202112110132>. EDN: EQAASX.
30. Грибачева И.А., Полова Т.Ф., Петрова Е.В., Звонкова А.В. Возможности мультимодальной нейропротекции у пациентов с хронической ишемией головного мозга на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023; 15(2): 19–26. [Gribacheva I.A., Popova T.F., Petrova E.V., Zvonkova A.V. Possibilities of multimodal neuroprotection in patients with chronic cerebral ischemia on the background of arterial hypertension and atherosclerosis. Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023; 15(2): 19–26 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-19-26>. EDN: PEDRGD.
31. Крюков Н.Н., Портнова Е.В. Роль артериальной гипертензии и суправентрикулярных аритмий в нарушении когнитивной функции: современное состояние проблемы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9(5): 519–524. [Kryukov N.N., Portnova E.V. Role of hypertension and supraventricular arrhythmias in cognitive impairments: the current problem state. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2013; 9(5): 519–524 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-5-519-524>. EDN: SDVQKV.
32. Зуева И.Б. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: возможные механизмы развития, диагностика, подходы к терапии. Терапевтический архив. 2015; 87(12): 96–100. [Zueva I.B. Hypertension and cognitive impairments: Possible mechanisms of development, diagnosis, and approaches to therapy. Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive. 2015; 87(12): 96–100 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.17116/terarkh2015871296-100>. EDN: VKWGRX.
33. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. с соавт. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(3): 149–218. [Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology. 2020; 25(3): 149–218 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>. EDN: TCRBRB.
34. Булахова Е.Ю. Использование препарата Мексидол для оптимизации лечения артериальной гипертензии у больных молодого возраста. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006; (S1): 101–103. [Bulakhova E.Yu. Use of the drug Mexidol to optimize the treatment of arterial hypertension in young patients. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2006; (S1): 101–103 (In Russ.).
35. Одинцова Н.Ф. Мексидол в комплексной терапии артериальной гипертензии у больных пожилого и старческого возраста. Фарматека. 2006; (20): 79–85. [Odintsova N.F. Mexidol in the complex therapy of arterial hypertension in elderly and senile patients. Farmateka. 2006; (20): 79–85 (In Russ.). EDN: EOTIBC.
36. Voronina T.A., Seredenin S.B. Analysis of the mechanism of psychotropic action of 3-hydroxypyridine derivative. Ann Ist Super Sanita. 1988; 24(3): 461–66.
37. Боголепова А.Н. Роль оксидантного стресса в развитии сосудистых когнитивных расстройств. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120(8): 133–139. [Bogolepova A.N. The role of oxidative stress in the development of vascular cognitive disorders. Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2020; 120(8): 133–139 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro202012008133>. EDN: IJCKPO.
38. Щулькин А.В. Влияние Мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов in vitro. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 112(2): 35–39. [Shchulkin A.V. Effect of Mexidol on the development of the phenomenon of the neuronal excitotoxicity in vitro. Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2012; 112(2): 35–39 (In Russ.). EDN: PBZBVV.
39. Путилина М.В. Хроническая ишемия мозга. Неврология и нейрохирургия. 2012; (4): 7–12. [Putilina M.V. Chronic brain ischemia. Nevrologiya i neirokhirurgiya = Neurology and Neurosurgery. 2012; (4): 7–12 (In Russ.).
40. Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я. Хроническая ишемия головного мозга: возможности терапии. Справочник поликлинического врача. 2013; (6): 24–28. [Kamchatnov P.R., Umarova Kh.Ya. Chronic ischemia of the brain: Opportunities for therapy. Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook of Polyclinic Doctor. 2013; (6): 24–28 (In Russ.). EDN: SJHKTV.
41. Локшина А.Б., Захаров В.В. Вопросы терапии хронической ишемии головного мозга. Эффективная фармакотерапия. 2017; (31): 48–55. [Lokshina A.B., Zakharov V.V. Issues of chronic cerebral ischemia therapy. Nevrologiya = Neurology. 2017; (31): 48–55 (In Russ.). EDN: ZFVWKV.

Поступила/Received: 07.03.2023

Принята в печать/Accepted: 07.10.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Алексей Иванович Кочетков, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии им. академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

E-mail: ak_info@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>. eLibrary SPIN: 9212-6010

Наталья Андреевна Шаталова, ассистент кафедры терапии и полиморбидной патологии им. академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

E-mail: natalia.sh2018@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6823-6077>

Мария Викторовна Клепикова, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии им. академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

E-mail: pelageam@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4258-1889>

Татьяна Владимировна Филиппова, ассистент кафедры терапии и полиморбидной патологии им. академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

E-mail: atv-tess@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7241-0938>

Ольга Дмитриевна Остроумова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии им. академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>. eLibrary SPIN: 3910-6585

ABOUT THE AUTHORS:

Alexey I. Kochetkov, PhD in Medical Sciences, associate professor, associate professor of the Department of therapy and multimorbid pathology named after academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 125993, Moscow, 2/1 bldg 1 Barrikadnaya St.

E-mail: ak_info@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>. eLibrary SPIN: 9212-6010

Natalya A. Shatalova, assistant at the Department of therapy and multimorbid pathology named after academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 125993, Moscow, 2/1 bldg 1 Barrikadnaya St.

E-mail: natalia.sh2018@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6823-6077>

Maria V. Klepikova, PhD in Medical Sciences, associate professor, associate professor of the Department of therapy and multimorbid pathology named after academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 125993, Moscow, 2/1 bldg 1 Barrikadnaya St.

E-mail: pelageam@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4258-1889>

Tatyana V. Filippova, assistant at the Department of therapy and multimorbid pathology named after academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 125993, Moscow, 2/1 bldg 1 Barrikadnaya St.

E-mail: atv-tess@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7241-0938>

Olga D. Ostroumova, MD, professor, head of the Department of therapy and multimorbid pathology named after academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 125993, Moscow, 2/1 bldg 1 Barrikadnaya St.

E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>. eLibrary SPIN: 3910-6585