

Возможности коррекции проявлений хронической ишемии мозга в амбулаторно-поликлинической практике

О.А. Шавловская^{1✉}, ORCID: 0000-0003-3726-0730, e-mail: shavlovskaya@1msmu.ru

Н.И. Шавловский², ORCID: 0000-0002-8673-3146, e-mail: mr.liyt@mail.ru

Ю.Д. Юхновская², ORCID: 0000-0002-0928-2054, e-mail: yukhyuliya@yandex.ru

¹ Международный Университет восстановительной медицины; 105062, Россия, Москва, Фурманов переулок, д. 8/2

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Цереброваскулярные заболевания являются одной из основных причин летальности и стойкой утраты трудоспособности больных. Хроническая ишемия мозга – медленно прогрессирующая дисфункция головного мозга с постепенно нарастающими дефектами его функционирования, которая сопровождается энергодифицитом. Для сохранения жизнеспособности нервной ткани у больных ХИМ рекомендуется раннее применение энергокорректоров, одним из представителей которых является этилметилгидроксипиридина сукцинат. В ряде проведенных экспериментальных, клинических, рандомизированных исследований показано, что лекарственные препараты (ЛП), содержащие ЭМГПС, улучшают метаболизм и кровоснабжение головного мозга, улучшают микроциркуляцию, уменьшают агрегацию тромбоцитов. Основными механизмами действия являются: антиоксидантный и мембранотропный эффекты, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов, восстанавливать нейромедиаторный баланс, повышать энергетический статус клетки. ЛП ЭМГПС входит в стандарты медицинской помощи больным с инсультом, стенокардией, острым инфарктом миокарда. Представленные данные результатов многочисленных исследований и собственного наблюдения свидетельствуют о возможности коррекции когнитивных, моторных, координаторных, адаптационных возможностей на фоне приема ЭМГПС. Применяемая на сегодня схема назначения ЭМГПС у больных ХИМ: начиная с 500 мг 1 раз в день внутривенно (в/в) капельно в течение 14 дней с последующим переходом на пероральный (р/о) прием в дозе 250 мг 3 раза в день курсом 60 дней.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, инсульт, хроническая ишемия мозга, этилметилгидроксипиридина сукцинат, антиоксидант, энергокорректор

Для цитирования: Шавловская О.А., Шавловский Н.И., Юхновская Ю.Д. Возможности коррекции проявлений хронической ишемии мозга в амбулаторно-поликлинической практике. *Медицинский совет*. 2020;(21):61–68. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-61-68.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of chronic brain ischemia manifestations correction in outpatient practice

Olga A. Shavlovskaya^{1✉}, ORCID: 0000-0003-3726-0730, e-mail: shavlovskaya@1msmu.ru

Nikita I. Shavlovskiy², ORCID: 0000-0002-8673-3146, e-mail: mr.liyt@mail.ru

Yuliya D. Yukhnovskaya², ORCID: 0000-0002-0928-2054, e-mail: yukhyuliya@yandex.ru

¹ International Restorative Medicine University; 8/2, Furmannyy Pereulok, Moscow, 105062, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Cerebrovascular diseases (CVD) are one of the main causes of mortality and permanent disability in patients. Chronic brain ischemia (CBI) is a slowly progressive dysfunction of the brain with gradually increasing defects in its functioning, which is accompanied by energy deficiency. Early use of energy correctors, one of the representatives of which is ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS), is recommended to preserve the viability of nervous tissue in patients with CBI. A number of experimental, clinical, and randomized studies have shown that medicinal preparation (MP) containing EMHPS improve brain metabolism and blood supply, improve microcirculation, and reduce platelet aggregation. The main mechanisms of action are: antioxidant and membranotropic effects, the ability to reduce glutamate excitotoxicity, modulate the functioning of receptors and membrane-bound enzymes, restore neurotransmitter balance, and increase the energy status of the cell. The liberal MP EMHPS included in the standards of medical care for patients with stroke, angina pectoris, acute myocardial infarction. The presented data from the results of numerous studies and our own observation indicate that it is possible to correct cognitive, motor, coordination, and adaptive capabilities while taking EMGPS. Used for today the scheme of appointment of EMHPS in patients with CBI: starting from 500 mg once a day intravenously (i/v) in drip for 14 days, followed by a transition to oral reception (o/r) at a dose of 250 mg 3 times a day, a course of 60 days.

Keywords: cerebrovascular diseases, stroke, chronic cerebral ischemia, ethylmethylhydroxypyridine succinate, antioxidant, energy corrector

For citation: Shavlovskaya O.A., Shavlovskiy N.I., Yukhnovskaya Yu.D. Possibilities of chronic brain ischemia manifestations correction in outpatient practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):61–68. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-61-68.

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

ВВЕДЕНИЕ

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются одной из основных причин летальности и стойкой утраты трудоспособности больных [1]. В настоящее время на планете ими страдают около 9 млн человек. ЦВЗ делят на острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и хронические сосудистые заболевания головного мозга [2]. Хроническая ишемия мозга (ХИМ) – особая разновидность сосудистой церебральной патологии, обусловленная медленно прогрессирующим диффузным нарушением кровоснабжения головного мозга с постепенно нарастающими разнообразными дефектами его функционирования. Основным в лечении пациентов с ХИМ в амбулаторно-поликлинических условиях являются купирование развившейся декомпенсации патологического процесса, замедление прогрессирования заболевания, снижение выраженности когнитивных расстройств и неврологического дефицита.

Синдром ишемии у больных с ХИМ, ОНМК, другими формами ЦВЗ всегда определяет тяжесть функционально-морфологического поражения мозга. Главным патобиохимическим компонентом синдрома клеточной, тканевой и органной ишемии становится энергодефицит [3]. Сохранение энергетического гомеостаза мозга, в т. ч. при ишемических церебральных расстройствах, происходит при участии ряда саморегулирующих систем, поддерживающих баланс между энергозатратными и энергопродуцирующими процессами.

Для сохранения жизнеспособности нервной ткани при ОНМК и ХИМ рекомендуется раннее применение энергокорректоров, одним из представителей которых является 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС). Данный лекарственный препарат (ЛП) ЭМГПС, разработанный отечественными разработчиками, обладает поликомпонентным спектром фармакологических эффектов и многофакторным механизмом действия. Среди них наиболее важными являются его антиоксидантные, антигипоксические, мембранотропные эффекты, способность модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов и восстанавливать нейромедиаторный баланс. ЭМГПС является ингибитором свободнорадикальных процессов, мембранопротектором, обладающим антигипоксическим, стресспротективным, ноотропным, противосудорожным и анксиолитическим действием¹. Прямая антиоксидантная активность 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина обусловлена наличием в его молекуле подвижного атома водорода, связанного с кислородом, т. е. по механизму действия он относится к донаторам протона [4]. Антигипоксическая активность сукцината (остатка янтарной кислоты) связана с поддержанием в условиях гипоксии активности сукцинатаксонального звена, что позволяет определенное время под-

держивать энергопродукцию в клетке при условии наличия в митохондриях субстрата окисления в данном звене – сукцината (янтарной кислоты) [4].

Сочетание в структуре ЭМГПС двух соединений с необходимыми свойствами обеспечивает его хорошую проходимость через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), высокую биодоступность и воздействие на различные мишени, следствием чего является широкий спектр эффектов препарата и высокий терапевтический потенциал [5]. Можно сказать, что ЭМГПС – это ЛП с поликомпонентным, мультитаргетным (multi-targets) механизмом действия [6]. При этом основными его механизмами являются: антиоксидантный и мембранотропный эффекты, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов, восстанавливать нейромедиаторный баланс, повышать энергетический статус клетки [7]. Янтарная кислота обеспечивает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение угнетения окислительных процессов в цикле Кребса, что приводит в условиях гипоксии к увеличению содержания АТФ и креатинфосфата, активации энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизации клеточных мембран [8]. ЭМГПС является антигипоксантом прямого энергизирующего действия, эффект которого связан с влиянием на эндогенное дыхание митохондрий, активацией энергосинтезирующей функции митохондрий с включением компенсаторных метаболических потоков, поставляющих в дыхательную цепь энергетические субстраты. В данном случае сукцинат выполняет роль срочного адаптационного механизма при гипоксии [8].

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА

ЛП, основу которых составляет ЭМГПС, обладают следующими свойствами: улучшают метаболизм и кровоснабжение головного мозга, улучшают микроциркуляцию, уменьшают агрегацию тромбоцитов. ЛП ЭМГПС входит в стандарты медицинской помощи больным с инсультом, стенокардией, острым инфарктом миокарда.

В одном из экспериментальных исследований [9] было продемонстрировано, что курсовое введение ЭМГПС в дозах 40 и 100 мг/кг оказывает дозозависимый эффект на ряд факторов и белков-маркеров биогенеза митохондрий, т. е. обладает способностью индуцировать церебральный митохондриогенез в коре головного мозга, устранять митохондриальную дисфункцию у молодых и стареющих животных (крыс). Таким образом, ЭМГПС оказывает влияние на одно из ключевых патогенетических звеньев развития нарушений при старении и нейродегенеративных заболеваниях.

Проведен сравнительный хемореактомный анализ молекул ЭМГПС с контрольными молекулами [10]. Хемореактомное моделирование показало, что ЭМГПС может являться агонистом ацетилхолиновых рецепторов (улучшение памяти) и ГАМК-рецепторов (уменьшение боли, релаксация, снижение уровня тревоги, купирование

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата Мексидол (раствор для внутривенного и внутримышечного введения). Пер. № Р N002161/01 от 14.03.2008 г. Режим доступа: http://grls.gosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8bb36575-af11-4788-90d9-ee7a1998750c&t=; Инструкция по применению лекарственного препарата Мексидол Форте (таблетки). Пер. № ЛП-Н (000066)-(PF-RU) от 03.06.2020 г. Режим доступа: http://grls.gosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=81270373-c42c-4588-a458-dbf4fd13f3a&t=.

лекарственной зависимости). По данным хемореактомного анализа, молекула ЭМГПС является лучшим агонистом ГАМК-рецепторов, чем молекулы сравнения. Авторы исследования пришли к выводу, что молекула ЭМГПС в большей степени является агонистом ацетилхолиновых рецепторов, чем молекулы сравнения. В свою очередь, активация холинергической нейротрансмиссии вносит существенный вклад в нейропротекцию при ишемии и когнитивных расстройствах. Молекула ЭМГПС практически не вмешивается в модуляцию серотонинергической активности, в то время как контрольные молекулы могут сильнее влиять на серотонинергическую активность [10].

В другом исследовании проведен сравнительный хемореактомный анализ молекулы ЭМГПС с контрольными молекулами (холина альфосцерат, пирацетам, глицин, семакс) [11]. Хемореактомный анализ показал, что ЭМГПС может являться агонистом ацетилхолиновых и ГАМК-А-рецепторов; противовоспалительным агентом, эффекты которого происходят за счет ингибирования синтеза провоспалительных простагландинов; нейропротективным агентом с нейротрофическими свойствами; ингибитором коагуляции; сахароснижающим и гиполипидемическим средством. По сравнению с другими молекулами ЭМГПС отличается более выраженный профиль безопасности (меньшее воздействие на серотониновые, дофаминовые и адренергические рецепторы, меньшая степень взаимодействия с калиевыми каналами сердца, ферментами МАО и цитохромами P450). Таким образом, при моделировании на молекулярном уровне был продемонстрирован механизм действия молекулы ЭМГПС.

В исследовании на экспериментальных моделях (крысы) изучались реакции системы гемостаза на однократное воздействие гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности и возможность коррекции гемостазиологических нарушений с помощью предварительного курсового применения антигипоксанта – ЭМГПС [12]. ЛП вводился крысам внутривентриально в дозе 50 мг/кг за 1,5 ч до воздействия гиперкапнической гипоксии. По результатам исследования был сделан вывод, что курсовое применение ЭМГПС, предшествующее гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности, существенно снижает риск тромбообразования.

В другом исследовании на биологических моделях (мыши) изучали влияния ЭМГПС (50 и 100 мг/кг) при однократном и субхроническом внутривентриальном введении на физическую работоспособность (нагрузочный тест – плавание) животных в сравнении с препаратом метаболитического типа действия мельдонием (100 мг/кг) [13]. В ходе эксперимента было получено, что мельдоний (100 мг/кг) увеличивал физическую работоспособность животных, но в меньшей дозировке (50 мг/кг) не влиял на их активность. Эффект ЭМГПС (50 и 100 мг/кг) сопоставим с эффектом от ЛП мельдоний (100 мг/кг). Таким образом, эффект при использовании ЭМГПС (100 мг/кг) в течение 5 дней сопоставим с эффектом от ЛП мельдоний (100 мг/кг).

На животных моделях (кролики) оценивали влияние ЭМГПС, тиоктовой кислоты и соединения АТАСЛ на изме-

нение электролитного баланса в условиях экспериментальной церебральной ишемии [14]. В условиях ишемии головного мозга наблюдается развитие электролитного дисбаланса, выражаемого в повышении концентрации ионов железа и калия. Курсовое введение ЭМГПС, тиоктовой кислоты и соединения АТАСЛ позволяет скорректировать возникшие изменения.

ОПЫТ НАЗНАЧЕНИЯ ЭМГПС В ОБЩЕМЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

В одном из исследований дана медико-психологическая оценка влияния ЭМГПС на адаптационные возможности курсантов ($n = 112$; в возрасте 17–23 лет) в чрезвычайных ситуациях [15]. Исследование включало в себя следующие методики: краткий отборочный тест (КОТ) для оценки способности к общению, пространственное мышление, устойчивость, гибкость мыслительных процессов, внимание; опросник «Адаптивность» для оценки адаптивных возможностей индивидуумов; тест «Интеллектуальная лабильность» для оценки прогноза успешности в профессиональном обучении и усвоении нового вида деятельности; тест Люшера. Все испытуемые были поделены на группы: в основной группе курсанты принимали р/о ЭМГПС (250 мг ежедневно) в течение 14 дней, в группе контроля – плацебо. Период наблюдения составил 1,5 мес. В ходе исследования получено, что в группе испытуемых, принимавших ЭМГПС, количество жалоб (астения, усталость, нарушение сна) в условиях нарастающей нагрузки в три раза меньше, нежели в группе плацебо, также получена положительная динамика и по всем используемым тестам. Таким образом, при назначении ЭМГПС в минимально эффективной дозе увеличиваются адаптационные возможности в условиях чрезвычайных ситуаций у молодых лиц.

Для назначения ЭМГПС в гериатрической практике дана оценка степени влияния лечебных факторов на пожилой организм и течение гериатрической патологии. Метод основан на расчете индекса гериотропности (ИГ; %), влияющего на ЦНС, у пациентов пожилого и старческого возраста ($n = 535$) в рамках проекта «Регистр долгожителей» [16]. Согласно расчетам индивидуального профиля коморбидности (ИПК) «Когнитивные расстройства», «Тревожные расстройства»: у ЭМГПС ИГ = +13,47, что соответствует средним показателям ($\text{max} = 25,42$). Таким образом, авторами сделан вывод: выбор рационального лечения пациентов пожилого возраста с ХИМ на основе анализа интегральных гериатрических показателей (ИГ, ИПК) позволяет свести к минимуму риски, связанные с особенностями старческой фармакокинетики.

В другом исследовании, у пациентов ($n = 44$; $65,5 \pm 11,8$ года) с ХИМ и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–III функционального класса (ФК), получавших ЭМГПС [17] в дополнение к базовой терапии, наблюдается достоверно более выраженное снижение уровня N-концевого пропептида мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP), снижение концентрации количества малонового диальдегида (МДА), снижение уровня

С-реактивного белка (СРБ) и фактора некроза опухолей α (ФНО- α), повышение активности супероксиддисмутазы (СОД) на 7-й день и через 13 нед. терапии по сравнению с контрольной группой. Таким образом, добавление ЭМГПС к базовой терапии пациентов с ХИМ и ХСН II–III ФК ведет к снижению уровня NT-proBNP, снижает выраженность воспалительной реакции, замедляет нарастание уровня гомоцистеина, не оказывая влияния на функцию почек (цистатин С). Сделан вывод, что ЭМГПС обладает выраженной антиоксидантной активностью.

Получены достоверные данные о снижении содержания лактата в зоне необратимой ишемии у пациентов ($n = 72$; средний возраст: 45 мужчин – $53,2 \pm 8,6$ года, 27 женщин – $60,1 \pm 6,9$ года) в острейший период ОНМК, получавших ЭМГПС (500 мг внутривенно в течение 14 дней), по сравнению с больными, получавшими стандартную терапию [18]. Выявлена статистически значимая положительная корреляция между содержанием лактата в зоне ишемической полутени и значениями по шкале инсульта (NIHSS), отрицательная корреляция между содержанием лактата в зоне ишемической полутени и степенью функционального восстановления (индекс Бартела), что подтверждает взаимосвязь между нарушением метаболизма глюкозы в условиях гипоксии и степенью повреждения нервной ткани. Таким образом, при возобновлении аэробного механизма получения энергии клетками происходило уменьшение лактоацидоза, оказывающее благоприятное воздействие на реабилитации больных.

Проведена оценка неврологического статуса, когнитивной сферы, качества жизни у больных ($n = 120$) с ОНМК в остром и острейшем периодах [19]. Больные рандомизированы на 4 группы, где на фоне базисной терапии для нейропротекции применяли: в 1-й группе ($n = 30$; средний возраст 59 лет) – холина альфосцерат (ХА) и цитофлавин; во 2-й ($n = 32$; средний возраст 54 года) – ХА и ЭМГПС; в 3-й ($n = 30$; средний возраст 55 лет) – ХА и актовегин; в 4-й ($n = 28$; средний возраст 57 лет) – ХА, цитофлавин и ЭМГПС. Для оценки динамики состояния использовали шкалы NIHSS и Рэнкин. Положительная динамика в виде улучшения нарушенных функций во всех группах, однако наилучшие показатели были достигнуты в группах, где использовались ЛП совместно с ЭМГПС.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭМГПС В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В обзорной статье на основе анализа результатов клинических исследований, посвященных эффективности ЭМГПС у пациентов с ХИМ, представлены весьма убедительные доказательства эффективности ЛП при купировании когнитивных, аффективных и моторных нарушений, а также приведены данные о хорошей переносимости ЭМГПС [20]. В настоящее время ЛП ЭМГПС включены в отраслевые стандарты оказания медицинской помощи больным, в т. ч. неврологического профиля². ЭМГПС вклю-

чен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов под кодом АТХ N07XX «Прочие препараты для лечения заболеваний нервной системы»³.

В ранних исследованиях [21] по оценке эффективности ЭМГПС у больных ($n = 51$; средний возраст $69,6 \pm 9,8$ года) с ОНМК ($n = 24$) ЛП в первые 3 сут. вводили внутривенно (в/в) капельно (300 мг/сут), затем в/м (100 мг) 3 раза в сутки до 14 сут. от начала инсульта, в группе плацебо ($n = 27$) вводили по аналогичной схеме. Выявлена достоверная опережающая динамика в регрессе неврологических нарушений по шкале инсульта (NIHSS) к 14-м сут. заболевания в группе больных, получавших ЭМГПС, по сравнению с группой плацебо, а также достоверное функциональное восстановление (динамика клинического балла по шкале Бартел на 21-е сут.) у больных, включенных в исследование в первые 6 ч заболевания. Установлена нормализация функциональной активности мозга при лечении ЭМГПС. Комплекс исследований антиоксидантной системы выявил повышение активности ее ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы) при введении ЭМГПС по сравнению с плацебо, при анализе ферментов дыхательной цепи митохондрий отмечено повышение активности сукцинатдегидрогеназы. Таким образом, получено достоверное клиническое подтверждение эффективности ЭМГПС в остром периоде ОНМК, особенно при раннем (до 6 ч) его назначении, уточнены механизмы действия препарата (антигипоксические, антиоксидантные) в клинических условиях.

Проводилось изучение влияния ЭМГПС на окислительную модификацию белков (ОМБ) сыворотки крови у больных ($n = 80$) в остром периоде ОНМК в сравнении со здоровыми испытуемыми (ЗИ) [22]. Пациенты с инсультом были разделены на две группы: 1-я группа ($n = 39$) получала стандартную терапию + ЭМГПС, 2-я ($n = 41$) – только стандартную терапию. ОМБ изучалась в динамике на 1, 3 и 15-е сут. заболевания по показателям оптической плотности динитрофенилгидразонов в обеих группах больных. На 3-и сут. у всех пациентов с инсультом наблюдалась тенденция к росту показателей ОМБ. На 15-е сут. лечения положительная динамика ОМБ выявлена у всех больных 1-й группы. Авторами сделан вывод, что включение ЭМГПС в схему лечения пациентов с инсультом оказывает положительное влияние на динамику показателей ОМБ.

С целью уточнения механизмов антистрессового действия ЭМГПС у пациентов с ХИМ проведено наблюдательное исследование ($n = 67$; средний возраст $48,2$ года) [23]. Пациентов разделили на две группы: 1-я группа ($n = 37$) получала стандартную терапию (винпоцетин в/в и пирacetam в/в) + ЭМГПС (500 мг) в/в капельно 1 раз в сутки ежедневно в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный (р/о) прием ЛП (125 мг x 3 раза в день) в течение 3 мес.; 2-я группа – только стандартная терапия. Длительность наблюдения – 3,5 мес. Динамику состояния оценивали по краткой шкале исследования психи-

² Распоряжение Правительства Российской Федерации «Об утверждении перечней жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год» от 26 декабря 2015 г. №2724-р.

³ Приказ Минздрава РФ «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при остром нарушении мозгового кровообращения» №466н от 05.07.2016. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/420366013>.

ческого статуса (MMSE) и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCa), тестам запоминания 10 слов и рисования часов. В группе больных, получавших ЭМГПС, отмечено более выраженное и продолжительное позитивное влияние на клинические симптомы ХИМ: стойкое снижение уровня тревоги, уменьшение вегетативного дисбаланса. Полученные результаты свидетельствуют о многокомпонентном многоуровневом стресслимитирующем действии ЭМГПС у пациентов с ХИМ.

В рандомизированном двойном слепом мультицентровом плацебо-контролируемом в параллельных группах исследовании (ЭПИКА) [24] дана оценка эффективности и безопасности длительной терапии ЭМГПС у больных с ОНМК в остром и раннем восстановительном периодах. Пациенты 1-й группы ($n = 75$; средний возраст $63,9 \pm 10,3$ года) получали ЭМГПС (500 мг/сут) в/в капельно в течение 10 дней с последующим приемом по 1 таблетке (125 мг) 3 раза в сутки в течение 8 нед.; пациенты 2-й группы ($n = 75$; средний возраст $61,5 \pm 8,7$ года) – плацебо по аналогичной схеме. Период наблюдения составил 67–71 день. В конце терапии получены статистически значимые различия в исследуемых группах: шкала Рэнкин ($1,8 \pm 0,8$ балла в 1-й группе vs $1,5 \pm 1,0$ балла – во 2-й), доля пациентов с полным восстановлением (96,7% в 1-й группе vs 84,1% – во 2-й), шкала инсульта Национального института здоровья ($1,7 \pm 1,4$ балла в 1-й группе vs $2,2 \pm 1,4$ балла – во 2-й), шкала депрессии Бека ($1,3 \pm 1,5$ балла в 1-й группе vs $2,7 \pm 1,7$ балла – во 2-й), опросник качества жизни EQ-5D ($83,8 \pm 15,5$ балла в 1-й группе vs $78,2 \pm 17,5$ балла – во 2-й). Неврологический дефицит был достоверно ниже в группе терапии ЭМГПС по сравнению с плацебо, терапия ЭМГПС способствовала достоверному улучшению качества жизни уже начиная с 11-го дня терапии. Таким образом, ЭМГПС может быть рекомендован в остром и раннем восстановительном периодах ОНМК.

В другом исследовании дана оценка эффективности и безопасности терапии ЭМГПС. Назначались ЛП: ЭМГПС (500 мг 1 раз в день) в/в струйно в течение 14 дней с последующим р/о приемом ЭМГПС (250 мг 3 раза в день) перорально в течение 60 дней у больных с ХИМ [25]. Пациенты основной группы ($n = 26$), помимо базовой терапии, получали в/в ЭМГПС и р/о ЭМГПС, пациенты группы сравнения ($n = 26$) получали только базовую терапию. Показаны высокая эффективность и безопасность последовательной терапии ЭМГПС (парентеральное введение и затем прием таблетированной формы ЛП). На фоне лечения отмечено улучшение эмоционального и когнитивного статусов, уменьшение статико-локомоторных нарушений и выраженности субъективных неврологических симптомов. Показана высокая приверженность пациентов проводимой терапии.

Рассмотрим возможность коррекции ЭМГПС психоневрологических проявлений у больных ХИМ [26]. Обследованы 134 пациента в возрасте 45–75 лет: группа 1 ($n = 79$) получала в составе комплексной терапии ЭМГПС (500 мг 1 раз в день) в/в капельно в течение 14 дней с последующим переходом на ЭМГПС р/о (250 мг 3 раза в день)

курсом 60 дней; группа 2 ($n = 55$) – стандартная терапия без ЭМГПС. Динамику состояния проводили с использованием: МоСа-теста, шкалы астении MFI 20, шкалы тревоги и депрессии Гамильтона (HADS), шкалы Тиннетти (оценки двигательной активности у пожилых). Добавление к стандартному лечению препаратов инъекционной и р/о формы ЭМГПС в рамках последовательной терапии⁴ способствовало нарастающему улучшению по всем изучаемым показателям. Назначение в/в терапии ЭМГПС повысило приверженность пациентов к длительному использованию ЛП. Авторы исследования пришли к выводу, что нарушения локомоторной функции у полиморбидных больных частично связаны с ХИМ, и дополнительное назначение последовательной инфузионной и р/о форм ЭМГПС значительно улучшает когнитивные функции с коррекцией устойчивости ходьбы, астенических проявлений, повышает мотивацию к активной жизнедеятельности.

В ряде исследований [27–29] проведен анализ эффективности и безопасности применения ЭМГПС и его влияния на динамику неврологических проявлений заболевания, эмоциональный статус и качество жизни у пациентов с ХИМ. Схема назначения ЭМГПС в этих исследованиях была стандартной, последовательной: ЭМГПС (500 мг 1 раз в день) в/в капельно в течение 14 дней с последующим переходом на ЭМГПС р/о (250 мг 3 раза в день) курсом 60 дней⁵. В одном из испытаний ($n = 45$) [27] к окончанию исследования (74-е сут.) у пациентов, принимавших ЭМГПС, в сравнении с группой контроля получено статистически значимое уменьшение выраженности нарушений двигательной активности, нормализовались показатели качества жизни по шкале SF-36, отмечалось улучшение средних показателей когнитивных функций теста MMSE. Продemonстрирована высокая эффективность и безопасность лечения ЭМГПС пациентов с ХИМ. В открытой наблюдательной программе за больными ХИМ ($n = 60$; в возрасте 45–75 лет) использовалась также схема лечения и оценки динамики показателей [28]. На фоне проводимой терапии получена достоверная положительная динамика по выбранным шкалам (МоСа, HADS, MFI 20), увеличивающаяся с длительностью лечения при последовательном применении ЛП ЭМГПС (последовательная схема) у больных с ХИМ на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза, а также его безопасность применения, из чего следует вывод о целесообразности исследуемой схемы лечения. Схожие результаты были получены и еще в одном исследовании с назначением указанной схемы терапии больным ($n = 56$) с ХИМ [29], которая способствовала регрессу объективной и субъективной симптоматики ХИМ, привела к улучшению в эмоциональной, когнитивной и двигательной сферах по результатам тестов (МоСа, HADS, MFI 20, Тиннетти).

На российском рынке представлен лекарственный препарат ЭМГПС (Эврин, ООО «Гротекс») 50 мг/мл, выпу-

⁴ Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению препарата Мексидол®. State Register of Medicines. Instructions for use of Mexidol®. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8bb36575-af11-4788-90d9-ee7a1998750c&t=.

⁵ Там же.

скаемый в виде раствора для в/в и в/м введения. Эврин выпускается по 2 мл №10 и по 5 мл №5⁶. Ниже приведено описание клинического случая назначения ЛП ЭМГПС (Эврин) в амбулаторно-поликлинической практике.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

На амбулаторный прием 10.09.2020 г. обратилась пациентка Н. 64 лет, которая наблюдается с диагнозом «Цереброваскулярная болезнь, хроническая ишемия мозга». Больная страдает ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения 2-го ФК, гипертонической болезнью 2-й ст. На момент осмотра больная отмечает нарушения памяти в течение последних 5 лет, периодически возникающие головные боли, также беспокоят неустойчивость, пошатывание при ходьбе, все симптомы стали нарастать в последние 5–7 дней. Пациентка долгие годы принимает откорректированное лечение (сосудистые ЛП, тромболитики и др.) по основному заболеванию. Артериальное давление (АД) 125/80 мм рт. ст., ЧСС 68 уд/мин. В неврологическом статусе: сознание ясное, менингеальных знаков нет; черепно-мозговые нервы интактны, двигательных, чувствительных, координаторных расстройств не выявлено; отмечается расширение рефлексогенных зон без патологических знаков. Пациентка способна понимать и выполнять инструкции. Пациентке была проведена оценка когнитивных функций с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCa), по которой больная набрала 25 баллов, что соответствует умеренным когнитивным расстройствам. Больной в режиме дневного стационара был назначен ЭМГПС (Эврин) по схеме: в/в капельно по 200 мг 1 раз в сутки на протяжении 14 дней с последующим назначением препарата в/м по 250 мг 1 раз в сутки в течение двух недель. При этом больная продолжала принимать ЛП базовой терапии. Пациентка повторно обратилась на прием через месяц от начала лечения (12.10.2020 г.) для оценки динамики состояния, активных жалоб на момент осмотра больная не предъявляла, сообщила, что стала ощущать себя более уверенно при ходьбе, нет шаткости. По данным MoCa-теста больная набрала 26 баллов, что соответствует умеренным

когнитивным нарушениям. Больной было рекомендовано продолжить курс терапии ЛП Эврин в/м по 100 мг 1 раз в сутки в течение двух недель. Повторный прием больной состоялся через 17 дней после продления курса терапии (30.10.2020). Жалобы на приеме активно не предъявляла, сообщила, что стала лучше запоминать текущие события. Пациентка выполнила MoCa-тест и набрала 27 баллов, что соответствует нормальным показателям. Таким образом, назначение ЛП ЭМГПС (Эврин) в комплексной терапии больной с ХИМ, длительно с индивидуальным подбором схемы лечения, привело к улучшению состояния когнитивных (данные MoCa) и координаторных функций (отсутствие шаткости при ходьбе).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование по оценке терапевтической эффективности ЭМГПС проводилось в разных возрастных и нозологических группах. Продемонстрированы и подтверждены такие механизмы действия ЭМГПС, как способность индуцировать церебральный митохондриогенез, активация холинергической нейротрансмиссии, снижение риска тромбообразования, коррекция электролитного дисбаланса. Наиболее актуальной областью терапевтического применения ЭМГПС является коррекция процессов ишемии в головном мозге (ОНМК, ХИМ) и во внутренних органах (ХСН).

На сегодня отработана и активно применяется схема назначения ЭМГПС у больных ХИМ: начиная с 500 мг 1 раз в день в/в капельно в течение 14 дней с последующим переходом на р/о прием в дозе 250 мг три раза в день курсом 60 дней⁷.

Представленные данные результатов многочисленных исследований и собственного наблюдения свидетельствуют о возможности коррекции когнитивных, моторных, координаторных, адаптационных возможностей на фоне приема ЭМГПС.



Поступила / Received 22.11.2020
Поступила после рецензирования / Revised 07.12.2020
Принята в печать / Accepted 08.12.2020

⁶ Инструкция по применению лекарственного препарата Эврин (раствор для внутривенного и внутримышечного введения). Пер. № ЛП-005724 от 14.08.2019 г. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2476b5f8-6116-4a82-b5b1-f301ac412788&t=

⁷ Инструкция по применению лекарственного препарата Мексидол (раствор для внутривенного и внутримышечного введения). Пер. № Р N002161/01 от 14.03.2008 г. Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8bb36575-af11-4788-90d9-ee7a1998750c&t=; Инструкция по применению лекарственного препарата Мексидол Форте (таблетки). Пер. № ЛП-N (000066)-(PT-RU) от 03.06.2020 г. Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=81270373-c42c-4588-a457-dbfca4fd13f3a&t=

Список литературы

1. Бережная С.В., Якупов Э.З., Захаров Ю.А. Эффективность комбинированной терапии мексидолом и церебролизинем хронической ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(5):23–27. doi: 10.17116/jnevro20161165123-27.
2. Шавловская О.А. Нейропротективная терапия цереброваскулярных заболеваний в амбулаторно-поликлинических условиях. *Медицинский совет*. 2013;(5):70–77. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21165973>.
3. Верткин А.Л. Эффективная тканевая противоишемическая терапия сосудистых заболеваний головного мозга различного генеза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):69–78. doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-69-78.
4. Шулькин А.В. Мексидол: современные аспекты фармакокинетики и фармакодинамики. *Фарматека*. 2016;(54-16):65–71. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/33771>.
5. Воронина Т.А. Мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. *Поликлиника*. 2009;(5):32–36. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24114185>.
6. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(12):86–90. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/12/031997-729820121215>.
7. Воронина Т.А. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике. *РМЖ*. 2016;24(7):434–38. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26236859>.
8. Лукьянова Л.Д. *Сигнальные механизмы гипоксии*. М.: РАН; 2019. 215 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42359101>.
9. Кирова Ю.И., Шакова Ф.М., Германова Э.Л., Романова Г.А., Воронина Т.А. Влияние Мексидола на церебральный митохондриогенез в молодом

- возрасте и при старении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(1):62–69. doi: 10.17116/jnevro202012001162.
10. Громова О.А., Торшин И.Ю., Федотова Л.Э., Громов А.Н. Хемореактомный анализ сукцината этилметилгидроксипиридина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(3):53–60. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-53-60.
 11. Торшин И.Ю., Громова О.А., Сардарян И.С., Федотова Л.Э. Сравнительный хемореактомный анализ мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(1):75–83. doi: 10.17116/jnevro20171171275-84.
 12. Москаленко С.В., Шахматов И.И., Бондарчук Ю.А., Улитина О.М., Алексеева О.В. Гематологический профиль у крыс при гиперкапнической гипоксии после курсового применения мексидола. *Бюллетень медицинской науки*. 2019;3(3):33–38. doi: 10.31684/2541-8475.2019.3(15).33-38.
 13. Воронина Т.А., Капица И.Г., Иванова Е.А. Сравнительное исследование влияния мексидола и милдроната на физическую работоспособность в эксперименте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(4):71–74. doi: 10.17116/jnevro20171174171-74.
 14. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Мамлеев А.В., Арлыт А.В. Влияние мексидола, тиоктовой кислоты и соединения АТАСЛ на изменение электролитного баланса в условиях экспериментальной церебральной ишемии. *Успехи современной науки*. 2017;9(3):159–162. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29119310>.
 15. Петров Д.Л., Павличенко Н.Л. Комплексная медико-психологическая оценка воздействия препарата «Мексидол» на процесс адаптации у курсантов вузов государственной противопожарной службы МЧС России. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2007;(2):20–24. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20902519>.
 16. Якушин М.А., Якушина Т.И., Дровникова Л.В. Гериатрические аспекты ведения пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал международной медицины*. 2015;2(13):13–16. Режим доступа: <https://medi.ru/info/12029>.
 17. Шулькин А.В., Казахмедов Э.Р., Галочкин С.А., Толкачев В.В., Кобалава Ж.Д. Эффекты мексидола у пациентов с ХИМ и ХСН II–III функционального класса. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;13(5):427–434. doi: 10.17116/kardio202013051427.
 18. Одинак М.М., Янищевский С.Н., Цыган Н.В., Голохвастов С.Ю., Вознюк И.А., Труфанов А.Г. Применение сукцинатов для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемической полутени у пациентов с инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(12–2):55–60. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21074428>.
 19. Масленикова М.И. Возможности нейропротективной терапии при полужарном ишемическом инсульте. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;(4–1):60–61. Режим доступа: <https://applied-research.ru/article/view?id=6585>.
 20. Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Серебров С.Ю., Васюкова Н.С., Демченкова Е.Ю., Архипов В.В. Эффективность и безопасность применения этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):119–124. doi: 10.17116/jnevro2020120061119.
 21. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарниссов Я.Р., Бодыхов М.К., Кичук И.В., Гудкова Ю.В. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности Мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Инсульт*. 2006;(18):47–54. Режим доступа: <https://medi.ru/info/3552>.
 22. Хайбуллин Т.Н., Кравцова Е.Ю., Мартынова Г.А. Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на окислительную модификацию белков сыворотки крови у больных ишемическим инсультом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;8(3):420–423. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19139499>.
 23. Антипенко Е.А., Дерюгина А.В., Густов А.В. Системное стресслимитирующее действие мексидола при хронической ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(4):28–31. doi: 10.17116/jnevro20161164128-31.
 24. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В., Агафьина А.С., Голиков К.В. и др. 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 полужарного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3):55–65. doi: 10.17116/jnevro20171173255-65.
 25. Абраменко Ю.В. Результаты последовательного применения препаратов Мексидол и Мексидол Форте 250 у больных с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2020;120(3):59–64. doi: 10.17116/jnevro202012003259.
 26. Елисеева Л.Н., Карташова С.В. Мексидол и Мексидол Форте 250 в рамках последовательной терапии когнитивных нарушений у коморбидных пациентов с патологией суставов на фоне артериальной гипертензии и ИБС. *Терапия*. 2020;(6):202–211. doi: 10.18565/therapy.2020.6.202-211.
 27. Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И. Результаты исследования эффективности и безопасности применения мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(2):71–74. doi: 10.17116/jnevro2015115271-74.
 28. 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. doi: 10.17116/jnevro201911909139.
 29. Куташов В.А., Ульянова О.В. Исследование эффективности и безопасности применения Мексидола и Мексидола Форте 250 у больных с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(12):89–92. doi: 10.17116/jnevro20191191289.

References

1. Berezhnaya S.V., Yakupov E.Z., Zaharov Yu.A. The efficacy of combination therapy with mexidol and cerebrolysin in chronic cerebral ischemia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(5):23–27. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20161165123-27.
2. Shavlovskaya O.A. Neuroprotective therapy of cerebrovascular diseases in outpatient settings. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2013;(5):70–77. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21165973>.
3. Vertkin A.L. Effective tissue antiischemic therapy of etiologically various vascular diseases of the brain. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):69–78. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-69-78.
4. Shchulkin A.V. Mexidol: modern aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Farmateka = Pharmateca*. 2016;(s4-16):65–71. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/archive/article/33771>.
5. Voronina T.A. Mexidol. Main neuropsychotropic effects and mechanism of action. *Poliklinika = Polyclinic*. 2009;(5):32–36. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24114185>.
6. Voronina T.A. Mexidol: 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.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2012/12/031997-729820121215>.
7. Voronina T.A. Pioneer of antioxidant neuroprotection. 20 years in clinical practice. *RMZh = RMJ*. 2016;24(7):434–438. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26236859>.
8. Lukyanova L.D. *Signaling mechanisms of hypoxia*. Moscow: RAS; 2019. 215 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42359101>.
9. Kirova Yu.I., Shakova F.M., Germanova E.L., Romanova G.A., Voronina T.A. The effect of Mexidol on cerebral mitochondriogenesis at a young age and during aging. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(1):62–69. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro202012001162.
10. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Fedotova L.E., Gromov A.N. Chemoreactome analysis of ethylmethylhydroxypyridine succinate. *Neurologiya, Neiropsikiatriya, Psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(3):53–60. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-53-60.
11. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Sardaryan I.S., Fedotova L.E. A comparative chemoreactome analysis of mexidol. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(1):75–83. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20171171275-84.
12. Moskalenko S.V., Shakhmatov I.I., Bondarchuk Yu.A., Ulitina O.M., Alekseeva O.V. Haematological profile in rats with hypercapnic hypoxia after course administration of mexidol. *Byulleten' meditsinskoi nauki = Bulletin of Medical Science*. 2019;(3):33–38. (In Russ.) doi: 10.31684/2541-8475.2019.3(15).33-38.
13. Voronina T.A., Kapitsa I.G., Ivanova E.A. A comparative study of the effects of mexidol and mildronate on the physical performance of experimental animals. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(4):71–74. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20171174171-74.
14. Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Mamleev A.V., Arlyt A.V. The effect of mexidol, thiocetic acid, and ATACL on change the electrolyte balance in experimental cerebral ischemia. *Uspekhi sovremennoi nauki = Advances in Modern Science*. 2017;9(3):159–162. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29119310>.
15. Petrov D.R., Pavlichenko N.L. A complex medico-psychological assessment of mexidol impact on adaptation process of the state fire-fighting service higher institutions cadets of the ministry of emergency situations of Russia. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezo-*

- pasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh = Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2007;(2):20–24. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20902519>.
16. Yakushin M.A., Yakushina T.I., Drovnikova L.V. The geriatric aspects of the management of patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal mezhdunarodnoi meditsiny = Journal of International Medicine*. 2015;(2):13–16. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/12029>.
 17. Shchulkin A.V., Kazakhmedov E.R., Galochkin S.A., Tolkacheva V.V., Kobalava Zh.D. Effects of mexidol in patients with chronic brain ischemia and chronic heart failure (II–III functional class). *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya = Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2020;13(5):427–434. (In Russ.) doi: 10.17116/kardio202013051427.
 18. Odinak M.M., Ianishevskii S.N., Tsygan N.V., Golokhvastov S.Yu., Vozniuk I.A., Trufanov A.G. The use of succinates for the correction of metabolic disorders in the penumbra in patients with stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;113(12–2):55–60. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21074428>.
 19. Maslennikova M.I. Possibilities of neuroprotective therapy in hemispheric ischemic stroke. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015;(4–1):60–61. (In Russ.) Available at: <https://applied-research.ru/article/view?id=6585>.
 20. Zhuravleva M.V., Prokofiev A.B., Serebrova S.Yu., Vasyukova N.S., Demchenkova E.Yu., Arkhipov V.V. Efficacy and safety of ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(6):119–124. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro2020120061119.
 21. Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Nartsyssov Ya.R., Bodykhov M.K., Kichuck I.V., Gudkova Yu.V. et al. The randomized double-blind placebo-controlled study of efficacy and safety of mexidol in the complex therapy of ischemic stroke in the acute period. *Insult = Stroke*. 2006;(18):47–54. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/3552>.
 22. Khaybullin T.N., Kravtsova E.Yu., Martynova G.A. Effect of the ethylmethylhydroxypyridine succinate on the oxidative modification of serum proteins in patients with ischemic stroke. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(3):420–423. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19139499>.
 23. Antipenko E.A., Derugina A.V., Gustov A.V. The system stress-limiting action of mexidol in chronic cerebral ischemia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(4):28–31. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20161164128-31.
 24. Stakhovskaya L.V., Shamalov N.A., Khasanova D.R., Melnikova E.V., Agafina A.S., Golikov K.V. et al. 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). *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(3):55–65. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20171173255-65.
 25. Abramenko Yu.V. Results of the sequential use of Mexidol and Mexidol Forte 250 in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(3):59–64. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro202012003259.
 26. Eliseeva L.N., Kartashova S.V. Mexidol and Mexidol FORTE 250 in consecutive therapy of cognitive disorders in comorbid patients with joint pathology on the background of arterial hypertension and ischemic heart disease. *Therapy*. 2020;(6):202–211. (In Russ.) doi: 10.18565/therapy.2020.6.202-211.
 27. Chukanova E.I., Chukanova A.S., Mamayeva Kh.I. The results of the study of the efficacy and safety of mexidol in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(2):71–74. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20151152171-74.
 28. 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.) doi: 10.17116/jnevro201911909139.
 29. Kutashov V.A., Ulyanova O.V. The study of the efficacy and safety of mexidol and mexidol forte 250 in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(12):89–92. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201911912289.

Информация об авторах:

Шавловская Ольга Александровна, д.м.н., профессор, кафедра восстановительной медицины и реабилитации, АНО ВО «Международный Университет восстановительной медицины»; 105062, Россия, Москва, Фурманский переулок, д. 8/2; e-mail: shavlvoskaya@1msmu.ru

Шавловский Никита Игоревич, студент 5-го курса, Институт клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: mr.llyt@mail.ru

Юхновская Юлия Дмитриевна, студент 5-го курса, Институт клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: yukhyuliya@yandex.ru

Information about the authors:

Olga A. Shavlenskaya, Dr. of Sci. (Med.), Neurologist, Department of Restorative Medicine, Autonomous Non-Profit Organization of Higher Education "International Restorative Medicine University"; 8/2, Furmannyy Pereulok, Moscow, 105062, Russia; e-mail: shavlvoskaya@1msmu.ru

Nikita I. Shavlenskiy, fifth year student, Clinical Medicine Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: mr.llyt@mail.ru

Yuliya D. Yukhnovskaya, fifth year student, Clinical Medicine Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: yukhyuliya@yandex.ru