https://doi.org/10.17116/jnevro201811808133

Возможности использования комбинированной терапии у больных с хронической ишемией мозга

А.Н. БОГОЛЕПОВА[1]*, С.Г. БУРД[1], Я.Е. ФРИС[2]

[1]ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; [2]Клинико-диагностический центр «Медси» на Красной Пресне, Москва, Россия

Цель исследования. Оценка эффективности и переносимости комбинированного применения препаратов мексиВ 6 и винпотропил 10/800 у больных с хронической ишемией мозга (ХИМ). **Материал и методы.** Обследовали 30 амбулаторных больных с ХИМ 1—2-й стадии (средний возраст 55,2±10,04 года). Всем больным было проведено неврологическое обследование. Для оценки эффективности терапии использовались визуальная аналоговая шкала, тест самочувствия, активности и настроения, Монреальская шкала оценки когнитивных функций, шкала астении, госпитальная шкала тревоги и депрессии. МексиВ 6 назначали по 1 таблетке 3 раза в сутки на протяжении 1 мес, затем к терапии добавляли винпотропил 10/800 по 1 таблетке 3 раза в день. Общая продолжительность наблюдения составила 2 мес. **Результаты и заключение.** На фоне терапии мексиВ 6 отмечался значительный регресс жалоб пациентов, начиная со 2-й недели применения; улучшение самочувствия наблюдалось у всех пациентов. Включение в схему лечения винпотропила привело к дополнительному регрессу симптомов у 19 (63,3%) больных. К концу курса комбинированного лечения отмечалось достоверное улучшение по всем шкалам, что свидетельствовало об уменьшении выраженности нарушений когнитивных функций, астенических и тревожно-депрессивных расстройств. У всех больных увеличилось содержания Mg в крови (0,91±0,05), этот уровень не изменился через 2 мес терапии (0,94±0,05). Нежелательные явления на фоне терапии зарегистрированы не были. МексиВ 6 и винпотропил отличались хорошей переносимостью как в моно-, так и при комбинированной терапии. Предложенная схема терапии отличается эффективностью и безопасностью.

Ключевые слова: *хроническая ишемия мозга, лечение, магний, астения, мексиВ 6, винпотропил.*

The possibility of using combination therapy in patients with chronic cerebral ischemia

A.N. BOGOLEPOVA, S.G. BURD, YA.E. FRIS

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Clinical and Diagnostic Center at Krasnaya Presnya, Medsi, Moscow, Russia

Objective. To evaluate the efficacy and tolerability of mexiB 6 and vinpotropil 10/800 in patients with chronic cerebral ischemia. **Material and methods.** The study included 30 outpatients with chronic cerebral ischemia, 1—2 stages. The average age was 55,2±10,04 years. All patients underwent clinical/neurological examination. To assess the efficacy of therapy, the Visual-Analog Scale, the Test of feeling, activity and mood, the Montreal Cognitive Evaluation Scale, the Asthenia Scale, the Hospital Anxiety and Depression Scale were used. All patients were treated with mexicB 6 (1 tablet 3 times a day for 1 month), then vinpotropil 10/800 (1 tablet 3 times a day) was used in addition to mexiB 6. The total duration of follow-up was 2 months. **Results and conclusion.** Treatment with mexiB 6 led to a significant regression of patients' complaints starting from the second week of therapy, the improvement in well-being was noted in all patients. Inclusion of vinpotropil in the therapy resulted in the additional symptom regression in 19 (63,3%) patients. At the end of combined therapy, there was a significant improvement on all the scales that indicated improvements in cognitive functions, asthenic and anxiety-depressive disorders. An increase in Mg in the blood (0,91±0,05 mmol/l), which did not change after 2 months of therapy (0,94±0,05 mmol/l) was observed. Undesirable phenomena during treatment were not recorded. MexiB 6 and vinpotropil were well-tolerated in both monotherapy and combined use. The proposed therapy scheme is effective and safe.

Keywords: *chronic cerebral ischemia, treatment, magnesium, asthenia, mexiB 6, vinpotropil.*

Цереброваскулярная патология (ЦП) на протяжении многих лет остается актуальной проблемой здравоохранения. По данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат), в 2016 г. были зарегистрированы 7009,3 тыс. больных с ЦП. Следует отметить, что число больных с этим диагнозом, установленным впервые в жизни, увеличивается. Если в 2010 г. ЦП была впервые диагностирована у 854,0 тыс. больных, то в 2016 г. — у 1116,2 тыс. В определенной мере на показатели распространенности могло оказать влияние улучшение диагностики заболевания. При этом заболеваемость на 100 тыс. населения в возрасте 18 лет и старше осталась примерно на том же уровне (в 2010 г. — 6032,7, в 2016 г. — 5971,4).

Во всем мире увеличивается частота таких заболеваний, как артериальная гипертензия и атеросклероз, которые являются основными факторами риска развития по-

© Коллектив авторов, 2018

*e-mail: annabogolepova@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-6327-3546

ражения сосудов головного мозга и нарушения мозгового кровообращения. Длительное время существующая недостаточность мозгового кровообращения приводит к развитию хронической гипоперфузии, вызывающей диффузное и/или мелкоочаговое повреждение мозговой ткани. В современной медицинской литературе принят термин хроническая ишемия мозга (ХИМ) [1].

Развитие морфофункциональных изменений при ХИМ обусловлено недостаточностью мозгового кровообращения в относительно стабильной форме или в виде повторных кратковременных эпизодов дисциркуляции, которые могут быть бессимптомными или проявляться клинически. В условиях хронической гипоперфузии головного мозга механизмы компенсации истощаются, энергетическое обеспечение мозга становится недостаточным, в результате чего сначала развиваются функциональные расстройства, а затем и необратимые диффузные морфологические изменения [2].

Важно помнить, что уже на начальных этапах цереброваскулярной недостаточности параллельно с развитием патологических процессов дегенерации и гибели нервной ткани активируются процессы нейропластичности, выполняющие защитную функцию. Под нейропластичностью понимают способность нервной системы в ответ на эндогенные и экзогенные изменения адаптироваться путем структурно-функциональных перестроек. Согласно современным представлениям, репаративные процессы и компенсация нарушенных функций происходят путем структурной реорганизации различных отделов ЦНС [2]. На стадии легкой недостаточности мозгового кровообращения отмечается умеренная активация механизмов синаптической пластичности. По мере нарастания гипоксически-ишемического повреждения развивается максимальная активация нейропластичности. Но при наличии тяжелого сосудистого поражения происходит истощение компенсаторных резервов головного мозга и возможна реорганизация лишь функционально сохранившихся активных синапсов [3]. Поддержание процессов нейропластичности на высоком уровне позволяет в значительной мере замедлить прогрессирование заболевания и отсрочить развитие клинической симптоматики.

Большая распространенность ЦП и неуклонное прогрессирование заболевания делают актуальным поиск наиболее эффективных препаратов для лечения данной категории пациентов. Особое внимание в настоящее время уделяется комбинированным препаратам, имеющим несколько точек приложения действия. Преимуществом в этом отношении обладают комбинированные препараты, в состав которых входят вещества, обладающие синергическим действием, что создает возможность использования более низких дозировок активных веществ и улучшает их переносимость. Одним из таких препаратов является винпотропил (сочетание винпоцетина и пирацетама).

Винпоцетин, входящий в состав препарата винпотропил, — активный сосудистый компонент, способствующий расширению церебральных сосудов и увеличению мозгового кровотока. Он обладает антиоксидантным и метаболическим действием, снижает агрегацию тромбоцитов и увеличивает пластичность эритроцитов. Пирацетам восстанавливает эластичность клеточных мембран, что благоприятно сказывается на функционировании различных нейротрансмиттерных систем. Он также является метаболитом, в том числе снижает перекисное окисление липидов. Кроме того, он положительно влияет на реологические свойства крови и микроциркуляцию. Синергическое взаимодействие винпоцетина и пирацетама позволяет достичь высокой клинической эффективности препарата винпотропил [4].

Винпотропил достаточно давно известен на российском рынке и хорошо зарекомендовал себя как препарат для лечения больных с ЦП [5—7]. В многоцентровом обследовании [8] 349 пациентов, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией 1—2-й стадии, при лечении винпотропилом было отмечено улучшение когнитивных функций и значительный регресс субъективных нарушений.

Другим комбинированным препаратом является мексиВ 6. В его состав входит этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС), пиридоксин и магний (Mg). Среди основных эффектов ЭМГПС отмечают антиоксидантный и мембраностабилизирующий. Он является антигипоксантом прямого энергизирующего действия, способствует повышению резистентности ткани к гипоксии, угнетает процессы свободнорадикального окисления, перекисного окисления липидов, повышает активность собственной физиологической антиоксидантной системы. Под действием препарата увеличивается текучесть клеточных мембран, что способствует нормализации функционирования рецепторного аппарата и нейротрансмиссии.

Пиридоксин (витамин B_6) необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. Он участвует в обмене триптофана, метионина, цистеина, глутаминовой и других аминокислот, играет важную роль в обмене гистамина, способствует нормализации липидного обмена.

Mg принимает участие в регуляции всех видов обмена веществ. Он необходим для синтеза нейромедиаторов. Он является кофактором многих ферментов, играет значительную роль при передаче нервных импульсов, активно участвует в обмене белка и нуклеиновых кислот, способствует расслаблению гладкомышечных волокон. Гипомагниемия является одним из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. При этом в связи с диетическими особенностями, употреблением алкоголя, поражениями желудочно-кишечного тракта она весьма распространена. Дефицит Mg наблюдается у 80—100% пациентов с инсультом, ишемической болезнью сердца [9]. Восполнение дефицита Mg рассматривается как весьма серьезная проблема в современном обществе. При этом было показано [10], что пиридоксин и Mg усиливают эффекты, оказываемые ЭМГПС, что приводит к более сильному действию препарата мексиВ 6.

Таким образом, винпотропил и мексиВ 6 обладают очень широким спектром действия на различные патогенетические звенья ЦП. Это послужило основанием для исследования возможности и целесообразности их одновременного применения.

Цель настоящего исследования — оценка эффективности и переносимости применения препаратов мексиВ 6 и винпотропил 10/800 у больных с ХИМ 1—2-й стадии.

Материал и методы

Обследовали 30 амбулаторных больных с ХИМ — 12 мужчин и 18 женщин, средний возраст 55,2±10,04 года.

Основные критерии включения в исследование: наличие ХИМ 1—2-й стадии и подписание информированного со-

гласия на участие в исследовании. *Критерии исключения*: гиперчувствительность к компонентам препарата; острая печеночная и/или почечная недостаточность; беременность, лактация; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; тяжелая депрессия и тревога; прием психотропных и сосудистых препаратов за 14 сут до начала исследования.

Диагноз ХИМ ставился на основании результатов комплексного соматического и неврологического обследования больных. Для уточнения диагноза 14 пациентам была проведена компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга.

Анализ сосудистых факторов риска и дополнительные методы обследования позволили выявить наличие у 11 больных артериальной гипертензии, у 12 — атеросклероза, у 12 пациентов отмечалась отягощенная наследственность по ЦП.

Ведущим клиническим синдромом у 12 больных являлся цефалгический, у 7 — кохлеовестибулярный, у 8 — синдром когнитивных нарушений, у 3 — астенический.

Для оценки пациентом субъективного самочувствия использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ) с градацией от 0 до 10 (0 — наихудшее состояние, 10 — состояние полного здоровья, для оценки объективного самочувствия — тест самочувствия, активности и настроения (САН). Исследование когнитивного статуса выполнялось с применением Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment — MoCA). Контроль астенических нарушений осуществляли с помощью шкалы астении (Multidimensional Fatigue Inventory — MFI-20). Уровень тревожных и депрессивных нарушений оценивался с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS). Содержание Mg в сыворотке крови определялось фотометрическим способом.

Всем пациентам было назначено лечение мексиВ 6 по 1 таблетке 3 раза в сутки на протяжении 1 мес, затем к нему добавляли винпотропил 10/800 (10 мг винпоцетина и 800 мг пирацетама) по 1 таблетке 3 раза в сутки. Таким образом, через 1 мес больные переходили на комбинированную терапию.

Было выполнено 5 визитов амбулаторных пациентов к врачу. При 1-м визите осуществляли скрининг больных на соответствие критериям включения и невключения, оценку соматического и неврологического статуса, определяли содержание Mg в крови. При 2-м визите (через 2 нед после начала лечения мексиВ 6) выявляли возможные побочные эффекты препарата, контролировали артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), больной субъективно оценивал эффективность терапии. При 3-м визите (через 1 мес после начала приема мексиВ 6) оценивали состояние больного по шкалам. При 4-м визите (через 6 нед после введения в терапию винпотропила) выявляли возможные побочные эффекты препарата, осуществляли контроль АД, ЧСС, пациенты оценивали эффективность лечения. При 5-м визите (через 2 мес после начала терапии) проводили объективную и субъективную оценку эффективности терапии по шкалам и определение уровня Mg в крови.

Общая продолжительность наблюдения составила 2 мес. При всех визитах регистрировалось возникновение нежелательных явлений.

Результаты исследования обрабатывались с помощью компьютерных программ SPSS и Statistica. Достоверность различий принимали при $p<0,05$ (90% ДИ).

Результаты и обсуждение

При лечении мексиВ 6 отмечался значительный регресс жалоб пациентов. Улучшение самочувствия через 2 нед терапии отметили 28 (93,3%) больных. Через 1 мес применения препарата все (100%) пациенты отметили положительную динамику своего состояния: уменьшение частоты и интенсивности головных болей, головокружения, снижение раздражительности, тревожности, исчезновения инсомнии. Положительная динамика субъективного состояния отмечалась на протяжении всего курса терапии. После добавления в схему лечения препарата винпотропил продолжалось улучшение самочувствия пациентов, что нашло отражение в показателях по шкале ВАШ. Дополнительный регресс симптомов был у 19 (63,3%) больных. Пациенты отмечали значимое улучшение самочувствия по шкале ВАШ, которое достигало достоверности уже через 2 нед терапии **(табл. 1)**.

В соответствии с субъективной оценкой эффективности лечения по шкале ВАШ средний показатель при 2-м визите составил 5,43±1,3 балла, при 3-м визите — 6,33±0,88 балла ($p<0,01$ по сравнению со 2-м визитом), при 4-м и 5-м визитах — 6,66±0,64 балла ($p<0,001$ по сравнению со 2-м визитом). Полученные данные свидетельствовали о достаточно высокой оценке пациентами результатов терапии.

Общее улучшение состояния пациентов через 1 мес терапии мексиВ 6 нашло подтверждение в достоверном увеличении среднего балла по шкале САН, но в дальнейшем прироста среднего балла по данной шкале не наблюдалось **(табл. 2)**.

Все пациенты отмечали субъективное улучшение когнитивного статуса, хотя значимых нарушений при обследовании выявлено не было. При объективном обследовании все пациенты исходно имели минимальную когнитивную дисфункцию. Однако, несмотря на это, средний балл по шкале MoCA достоверно увеличился при лечении мексиВ 6 ($p<0,001$), а назначение препарата винпотропил позволило достичь более выраженных результатов. Средний

Таблица 1. **Динамика субъективной оценки самочувствия и показателей функции сердечно-сосудистой системы в процессе терапии**

Показатель	Визит				
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й
Самочувствие по ВАШ, баллы	3,62±0,69	4,9±0,54*	5,8±0,49*	6,36±0,59*^	6,33±0,62*^
САД, мм рт.ст.	127,0±11,53	126,83±9,01	127±9,2	125,5±8,13	126,5±8,26
ДАД, мм рт.ст.	79,33±6,24	79,83±4,52	80,5±5,33	79,5±5,56	79,16±5,5
ЧСС, уд/мин	65,26±3,23	66,26±2,88	67±2,86	66,66±0,59	66,36±2,7

Примечание. * — $p<0,001$ по сравнению с 1-м визитом; ^ — $p<0,001$ по сравнению с 3-м визитом.

Таблица 2. **Динамика состояния пациентов по данным разных шкал в процессе терапии (баллы)**

Шкала	1-й визит	3-й визит	5-й визит
САН	81,43±10,85	78,7±6,92*	79,4±7,09
МоСА	28,3±0,98	28,86±0,65**	29,1±0,84** ^
MFI-20	31,2±3,81	27,56±3,52**	25,2±3,0** ^^
HADS, тревога	5,33±2,68	3,3±2,02**	2,3±1,67** ^^
HADS, депрессия	4,6±2,62	2,83±1,97**	2,03±1,11**

Примечание. * — $p<0,05$ по сравнению с 1-м визитом; ** — $p<0,001$ по сравнению с 1-м визитом; ^ — $p<0,01$ по сравнению с 3-м визитом; ^^ — $p<0,001$ по сравнению с 3-м визитом.

балл по шкале МоСА стал достоверно выше к концу наблюдения по сравнению с 3-м визитом ($p<0,001$).

Астенические расстройства были определены у 19 (63,6%) больных. В процессе проводимой терапии их выраженность достоверно снизилась в 1-й месяц терапии мексиВ 6 ($p<0,001$) и продолжала регрессировать на дальнейшем этапе при применении комбинированной терапии препаратами мексиВ 6 и винпотропил ($p<0,001$).

Оценка тревожно-депрессивных расстройств по шкале HADS показала наличие клинически значимых тревожных нарушений у 9 (33,3%) больных, депрессивных — у 8 (26,6%). Через 1 мес терапии мексиВ 6 отмечено статистически достоверное снижение их выраженности ($p<0,001$). При добавлении винпотропила тревожная симптоматика продолжала уменьшаться ($p<0,001$) и к концу лечения практически полностью регрессировала. При оценке депрессивных расстройств таких изменений отмечено не было, вероятно, в связи с меньшей их представленностью.

На фоне терапии значимых изменений со стороны АД или ЧСС отмечено не было **(см. табл. 1)**, хотя в отдельных исследованиях [6] сообщалось о гипотензивном эффекте винпотропила, что даже приводило к ограничению его применения у пациентов, склонных с гипотонии.

Полученные в настоящем исследовании результаты, возможно, связаны с использованием комбинации препаратов винпотропил и мексиВ 6. Это дает основание отметить безопасность применения использованной схемы терапии пациентами с различными заболеваниями со стороны сердечно-сосудистой системы.

В изученной нами выборке больных содержание Mg в сыворотке крови колебалось от 0,78 до 1,2 ммоль/л (среднее 0,91±0,05 ммоль/л), что соответствует повышенному уровню Mg (норма — 0,73—1,06 ммоль/л). Через 2 мес терапии уровень Mg увеличился до 0,94±0,05 ммоль/л, но различия с исходным уровнем не были достоверными. Результаты проведенного ранее широкомасштабного российского исследования [11], включавшего 2000 пациентов в возрасте 18—90 лет, которых обследовали по 187 параметрам, показали, что снижение уровня Mg <0,80 ммоль/л ассоциировано с достоверным повышением риска сердечно-сосудистой патологии. В этом исследовании была прослежена также связь выраженности дефицита Mg и дефицита пиридоксина.

В настоящем исследовании содержание Mg в сыворотке крови ниже 0,80 ммоль/л было зафиксировано только у 4 (13,3%) пациентов. После окончания терапии таких значений не было отмечено.

Нежелательные явления на фоне терапии не были зарегистрированы ни в одном случае. МексиВ 6 и винпотропил отличались хорошей переносимостью как в монотерапии, так и при комбинированном назначении.

Эффективность комплексного применения препаратов винпотропил и мексиВ 6 была отмечена и в других исследованиях [9, 12]. Предполагается, что мексиВ 6, благодаря влиянию на эндотелий и сосудистую реактивность, усиливает терапевтическое действие сосудистых препаратов [13].

Результаты проведенного исследования показали, что предложенная схема терапии является эффективной и безопасной. Препараты мексиВ 6 и винпотропил обладают взаимодополняющими эффектами, что позволяет достичь более значимых клинических результатов, а влияние на патогенетические механизмы развития хронической цереброваскулярной недостаточности позволяет рекомендовать их для лечения, начиная с ранних стадий развития патологического процесса.

Конфликт интересов: Материал подготовлен при поддержке компании ЗАО «Канонфарма продакшн». Компания не оказывала влияния на сбор и анализ данных литературы, написание и редактирование текста статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Гудкова В.В., Алехин А.В. *Хроническая недостаточность мозгового кровообращения*. В кн.: Неврология. Национальное руководство. Под ред. Гусева Е.И., Коновалова А.Н., Скворцовой В.И. 2-е изд., перераб и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Gudkova VV, Alekhin AV. *Chronic insufficiency of cerebral circulation*. In the book: Neurology. The national leadership. Ed. Guseva E.I., Konovalov A.N., Skvortsova V.I. 2 nd ed., pererab and additional. M.: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.)].
2. Боголепова А.Н., Чуканова Е.И. Проблема нейропластичности в современной неврологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(8):62-66. [Bogolepova AN, Chukanova EI. Problem of neuroplasticity in neurology. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(8):62-66. (In Russ.)].
3. Семченко В.В., Степанов С.С., Боголепов Н.Н. Синаптическая пластичность головного мозга. *Морфология*. 2009;135(1):92. [Semchenko VV, Stepanov SS, Bogolepov NN. Synaptic plasticity of the brain. *Morfologija*. 2009;135(1):92. (In Russ.)].
4. Боголепова А.Н. Современные подходы к терапии цереброваскулярной патологии — пути повышения приверженности. *Практическая медицина*. 2014;2(78):136-140. [Bogolepova AN. Modern approaches to the therapy of cerebrovascular pathology are ways to increase adherence. *Practical medicine*. 2014;2(78):136-140. (In Russ.)].
5. Захаров В.В., Локшина А.Б., Стаховская Л.В., Тимирбаева С.Л. Опыт применения комбинированного препарата винпотропил при дисциркуляторной энцефалопатии I—II стадии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007;107(9):76-78. [Zakharov VV, Lokshina AB, Stakhovskaya LV, Timerbaeva SL, Lagoda OV. The use of the combined drug

vinpotropil at early stages of cerebrovascular insufficiency. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2007;107(9):76-78. (In Russ.)].

6. Филимонов В.А., Клюева В.Н., Кондрашова И.Н. Винпотропил в лечении сосудистых заболеваний головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2007;107(2):58-60. [Filimonov VA, Klyeva VN, Kondrashova IN. Vinpotropile in the treatment of cerebral vascular diseases. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2007;107(2):58-60. (In Russ.)].
7. Иванова Н.Е., Панунцев В.С. Опыт применения винпотропила при хронической ишемии мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;108(1):73-75. [Ivanova NE, Panuntsev VS. The use of vinpotropile in chronic brain ishemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;108(1):73-75. (In Russ.)].
8. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Применение винпотропила при дисциркуляторной энцефалопатии с недементными когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2010;110(11):13-16. [Yakhno NN, Zakharov VV. Vinpotropil in the treatment of dyscirculatory encephalopathy with cognitive impairment without dementia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(11):13-16. (In Russ.)].
9. Старчина Ю.А., Захаров В.В. Недементные когнитивные нарушения: роль нейрометаболической терапии. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия.* 2017;31:8-18. [Starchina YuA, Zakharov VV. Cognitive Impairment of Non-Dementia Origin: the Role of Neurometabolic Therapy. Effective pharmacotherapy. *Neurology and psychiatry.* 2017;31:8-18 (In Russ.)].
10. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г. Семенов В.А., Рудаков К.В. МексиВ 6 как результат фортификации этилметилгидроксипиридина сукцината магнием и пиридоксином: протеомные эффекты. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;8(4):38-44. [Gromova OA, Torshin IYu, Kalacheva AG, Semenov VA, Rudakov KV. MexiB 6 as a result of fortification of ethylmethylhydroxypyridine succinate with magnesium and pyridoxine: Proteome effects. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2016;8(4):38-44. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-38-44
11. Громова О.А., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Грустливая У.Е., Калачева А.Г., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Лиманова О.А., Федотова Л.Э., Грачева О.Н., Никифорова Н.В., Сатарина Т.Е., Гоголева И.В., Гришина Т.Р., Курамшина Д.Б., Новикова Л.Б., Лисицына Е.Ю., Керимкулова Н.В., Владимирова И.С., Чекмарева М.Н., Лялякина Е.В., Шалаева Л.А., Талепоровская С.Ю., Силинг Т.Б., Семенов В.А., Семенова О.В., Назарова Н.А., Галустян А.Н., Сардарян И.С. Недостаточность магния — достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*. 2013;6:16-28. [Gromova OA, Torshin IYu, Rudakov KV, Krustova UE, Kalacheva AG, Yudina NV, Egorova EYu, Limanova OA, Fedotova LE, Gracheva ON, Nikiforova NV, Satarina TE, Gogoleva IV, Grishina TR, Kuramshina DB, Novikova LB, Lisitsyn EYu, Kerimkulova NV, Vladimirova IS, Chekmareva MN, Lalakina EV, Shalaeva LA, Taleporovsky SYu, Siling TB, Semenov VA, Semenova OV, Nazarova NA, Galustian AN, Sardaryan IS. Deficiency of magnesium — a significant risk factor of comorbid conditions: results of a large-scale screening of magnesium status in the regions of Russia. *Farmateka.* 2013;6:16-28. (In Russ.)].
12. Котова О.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: новые возможности комбинированной терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;32(3):64-70. [Kotova OV. Dyscirculatory encephalopathy: new possibilities of combination therapy. *Effective pharmacotherapy*. 2013;32(3):64-70. (In Russ.)].
13. Попова Т.Е. Комплексное применение Винпотропила и МексиВ 6, Холитилина при хронической ишемии головного мозга. *Современная медицина*. 2018;1(9):114-116. [Popova TE. Complex application of Vinpotropile and MexiB 6. Cholitiline in chronic cerebral ischemia. *Modern medicine.* 2018;1(9):114-116. (In Russ.)].