Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2024, т. 124, №1, с. 82–88
https://doi.org/10.17116/jnevro202412401182

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2024, vol. 124, no. 1, pp. 82–88
https://doi.org/10.17116/jnevro202412401182

Применение Мексидола у пациентов с легкими (умеренными) когнитивными нарушениями: результаты метаанализа

© В.В. ЗАХАРОВ, Н.В. ВАХНИНА

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

Резюме

Цель исследования. Провести метаанализ эффективности терапии Мексидолом у пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИМ) и легкими (умеренными) когнитивными расстройствами (КР).

Материал и методы. В настоящий метаанализ включены результаты исследований эффективности Мексидола при КР, выраженность которых оценивалась по шкале МоСА. В оценку объединенного эффекта были включены все публикации по результатам независимых клинических исследований, в которых были представлены данные оценки эффективности по шкале МоСА на уровне, достаточном для проведения дальнейшего статистического анализа. Основной результат метаанализа получен для итоговых значений показателя эффективности в группах больных, получавших Мексидол, в сравнении с группами базисной терапии.

Результаты. В метаанализ включены результаты 10 проспективных клинических исследований эффективности Мексидола на фоне базисной терапии у пациентов с ХИМ и легкими (умеренными) КР. Основную группу составили 482 пациента, группу сравнения — 455. При использовании статистической модели случайных эффектов размер эффекта составил 2,06 балла, 95% ДИ для разности эффективности в двух группах — [0,98; 3,14 балла] (p=0,0002).

Заключение. Продемонстрировано статистически значимое улучшение когнитивных функций пациентов с ХИМ на фоне применения Мексидола.

Ключевые слова: *хроническая ишемия мозга, когнитивные нарушения, этилметилгидроксипиридина сукцинат, Мексидол, лечение.*

Информация об авторах:
Захаров В.В. — https://orcid.org/0000-0002-8447-3264
Вахнина Н.В. — https://orcid.org/0000-0002-0834-4030
Автор, ответственный за переписку: Захаров В.В. — e-mail: zakharovenator@gmail.com

Как цитировать:
Захаров В.В., Вахнина Н.В. Применение Мексидола у пациентов с легкими (умеренными) когнитивными нарушениями: результаты метаанализа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(1):82–88. https://doi.org/10.17116/jnevro202412401182

The use of Mexidol in patients with mild (moderate) cognitive impairment: results of a meta-analysis

© V.V. ZAKHAROV, N.V. VAKHNINA

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Objective. To conduct a meta-analysis of the effectiveness of Mexidol therapy in patients with chronic brain ischemia (CBI) and cognitive disorders (CD).

Material and methods. This meta-analysis included the results of studies on the effectiveness of Mexidol in patients with CD measured with Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA). The pooled effect assessment included all publications from independent clinical trials that provided efficacy data on the MoCA scale with a level of detail sufficient for further mathematical analysis. The main result of the meta-analysis was obtained for the final values of the effectiveness indicator in the Mexidol groups compared with the basic therapy groups. Data from 10 prospective randomized trials containing information on the final scores on the MoCA scale after therapy was analyzed

Results. The meta-analysis of ten prospective clinical studies of the effectiveness of Mexidol against the background of basic therapy in patients with CCI and CD was carried out. The total number of patients taking Mexidol was 482; the comparison group consisted of 455 patients. According to the results of a statistical model of random effects, the effect size was 2.06; 95% confidence interval for the difference in effectiveness between the groups of the study drug and the control groups [0.98; 3.14] (p=0.0002).

Conclusion. A statistically significant and clinically significant improvement in the cognitive functions of patients with CBI, was demonstrated after treatment with Mexidol.

Keywords: *chronic brain ischemia, cognitive impairment, ethylmethylhydroxypyridine succinate, Mexidol, treatment.*

Information about the authors:
Zakharov V.V. — https://orcid.org/0000-0002-8447-3264
Vakhnina N.V. — https://orcid.org/0000-0002-0834-4030
Corresponding author: Zakharov V.V. — e-mail: zakharovenator@gmail.com

To cite this article:
Zakharov VV, Vakhnina NV. The use of Mexidol in patients with mild (moderate) cognitive impairment: results of a meta-analysis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2024;124(1):82–88. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202412401182

Сосудистые заболевания головного мозга, в частности хроническая ишемия мозга (ХИМ), по-прежнему остаются важнейшей социально-экономической проблемой. Цереброваскулярная патология является одной из ведущих причин снижения качества жизни, ранней инвалидизации и третьей по частоте причиной смерти, в связи с чем ее эффективное лечение остается актуальной задачей [1, 2]. В 2017 г. на каждые 100 тыс. населения России были зарегистрированы 5566 пациентов с диагнозом «другие цереброваскулярные заболевания», что в общей сложности составило 6 527 568 пациентов — около 5% населения страны [3].

Важнейшей задачей современной фармакотерапии является применение препаратов с нейропротективным действием, позволяющих предотвращать, останавливать или замедлять развитие ХИМ [4]. Особый интерес представляет применение препаратов, воздействующих на различные этапы патогенетического каскада ишемического повреждения клеток [5, 6]. Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) — оригинальный российский антиоксидант и антигипоксант, синтезированый в НИИ фармакологии РАМН в середине 80-х годов. Наличие в структуре Мексидола двух соединений с ценными свойствами, хорошая проницаемость через гематоэнцефалический барьер, высокая биодоступность и возможность воздействия на различные мишени обеспечивают широкий спектр фармакологических эффектов препарата и его мощный терапевтический потенциал. Мексидол оказывает антигипоксантный, антиоксидантный и мембранотропный эффекты, способен уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов и связанных с мембраной ферментов, восстанавливать нейромедиаторный баланс и энергетические ресурсы клетки [7]. Важной является его способность подавлять свободнорадикальные процессы, которые являются одними из базисных в модифицирующем/повреждающем действии ишемии на клеточные структуры ЦНС и на другие органы и ткани.

Фармакологические эффекты Мексидола реализуются на нейрональном и сосудистом уровнях. При применении Мексидола наблюдается улучшение мозгового кровообращения и микроциркуляции. Наиболее выраженный эффект Мексидол оказывает при лечении пациентов с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями, в том числе с инсультом [8, 9]. Мексидол представляет один из наиболее эффективных препаратов, используемых при лечении этих форм патологии. Благодаря механизму действия, он оказывает влияние на ключевые звенья патогенеза ряда других заболеваний. Мексидол оказывает выраженный лечебный эффект при ишемии мозга, когда в зоне поражения увеличивается концентрация субстратов перекисного окисления липидов (ПОЛ), происходит генерация активных форм кислорода, накапливаются прооксиданты (стимуляторы ПОЛ), снижается активность антиоксидантных ферментов. Мексидол поступает в ишемизированные клетки, и под его влиянием наблюдается уменьшение зоны поражения мозга, восстанавливается функциональная активность мозга, что клинически проявляется улучшением когнитивных функций и эмоционального состояния, уменьшением неврологического дефицита [10].

Накоплен значительный позитивный опыт клинического применения препаратов Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 [8, 9, 11—14]. С целью комплексной оценки эффективности Мексидола был осуществлен систематизированный поиск публикаций клинических исследований, посвященных его применению, и проведен метаанализ в соответствии с действующими методическими рекомендациями [6]. Предполагалось оценить, улучшает ли лечение Мексидолом исход у пациентов с ХИМ и легкими (умеренными) когнитивными расстройствами (ЛКР/УКР).

В настоящей работе термин ЛКР/УКР использовался в связи с тем, что в МКБ-10 существует термин «Легкое когнитивное расстройство» (F06.7), а рубрики УКР данный классификатор не содержит. В то же время в различных русскоязычных источниках КР, не соответствующие по своей тяжести критериям деменции, описываются как «легкие», так и «умеренные» (например, актуальные клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста» (раздел 1.5) оперируют термином УКР). С связи с этим в настоящей работе термины ЛКР и УКР используются как синонимы.

В представленный метаанализ вошли результаты исследований эффективности Мексидола, в которых для оценки выраженности КР использовалась Монреальская шкала оценки когнитивных функций (*англ.*: Montreal Cognitive Assessment, MoCA). Данная шкала является валидированным, широко применяемым инструментом для интегральной оценки когнитивных функций и диагностики ЛКР/УКР [15, 16]. Когнитивные функции включают внимание, память, речь, праксис, гнозис, управляющую функцию и социальный интеллект [17].

Основной результат метаанализа получен для итоговых значений показателя эффективности в группах больных, получавших Мексидол, по сравнению с базисной терапией. В оценку вошли данные 10 проспективных рандомизированных исследований [11, 18—26], содержащих информацию об итоговых значениях оценки по шкале MoCA после проведенной терапии. Поскольку в публикации В.В. Ковальчук и соавт. [27] показатели эффективности указаны только в виде изменения по сравнению с исходным уровнем, в данный анализ это исследование не вошло. Поиск релевантных ссылок был проведен в поисковых медицинских ресурсах PubMed.gov, в электронной библиотеке Elibrary.ru

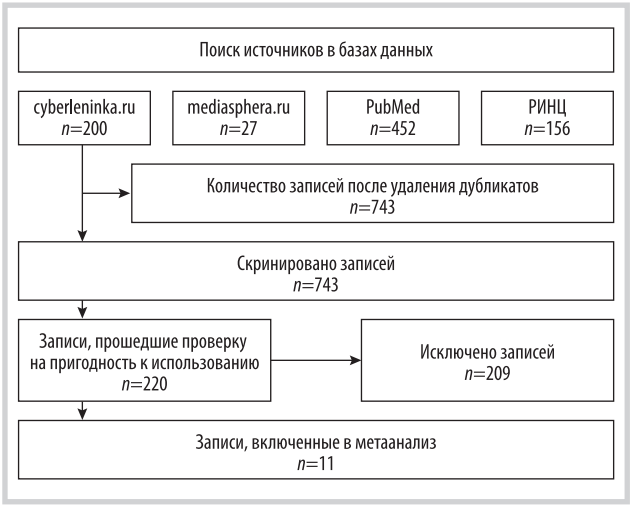

Рис. 1. **Отбор исследований для включения/исключения.**
Fig. 1. **Selection of studies for inclusion/exclusion.**

(РИНЦ), а также на интернет-сайтах cyberleninka.ru и Mediasphera.ru. Стратегия поиска представлена на **рис. 1**.

В оценку объединенного эффекта были включены все публикации результатов независимых клинических исследований, в которых были представлены данные оценки эффективности по шкале МоСА в объеме, достаточном для проведения статистического анализа. В **табл. 1** приведена краткая характеристика включенных в метаанализ исследований. Вследствие непараметрического характера распределения переменных в ряде публикаций результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха.

Исходные показатели эффективности в группах могли сильно варьировать, поэтому в целях оценки чувствительности метода дополнительно был проведен метаанализ данных для средних изменений показателя по сравнению с исходным уровнем, а также ковариационный анализ с исходными значениями показателя в роли ковариаты. Поскольку в ряде публикаций [18—26] отсутствуют данные о среднем изменении показателя эффективности, для реализации двух вышеописанных методов анализа данные были восполнены в соответствии с описанным ранее алгоритмом [27, 28].

Статистический анализ. При проведении метаанализа была использована модель агрегирования данных со случайными эффектами, применение которой предполагает, что включаемые в обобщение данные разных исследований могут варьировать в зависимости от методов и характеристик образцов. Такие вариации рассматриваются как случайные, при этом цель анализа состоит в оценке параметров распределения этих эффектов: математического ожидания и дисперсии.

При проведении метаанализа в качестве исходных данных для сравнения эффективности Мексидола и референтной терапии, баллы в качестве меры эффекта были использованы средние значения (*M*) оценки по шкале МоСА и их стандартные отклонения (*SE*). Проверка нулевой гипотезы в отношении остаточной гетерогенности модели (τ^2) H_0: $\tau^2=0$ осуществлена с использованием Q-теста по критерию Кокрана. Расчеты проведены с помощью пакета статистических программ R v.4.2.3 (библиотека metafor v.4.0-0, 2023-03-19). Результаты приведены в **табл. 1 и 2**.

Результаты

На **рис. 2** представлены результаты оценки когнитивных функций по шкале МоСА из проспективных сравнительных исследований эффективности Мексидола при сопоставлении с группой сравнения (только базисная терапия; в исследовании МЕМО пациенты группы сравнения получали плацебо). При сопоставлении итоговых значений основного показателя эффективности в группах Мексидола и препарата сравнения был выявлен выраженный положительный эффект препарата: средняя величина прироста составила 2,06 балла; 95% ДИ для разности эффективности в группах

Таблица 1. **Результаты применения различных статистических моделей сравнения эффективности Мексидола и базисной терапии, баллы**
Table 1. **Results of using various statistical models comparing the effectiveness of Mexidol and basic therapy, points**

Критерий оценки	*M*	*SE*	Z	*p*	95% ДИ, нижняя граница	95% ДИ, верхняя граница
Значения по шкале МоСА после терапии, модель случайных эффектов	2,0633	0,5502	3,7500	0,0002	0,9849	3,1416
Изменение баллов по шкале МоСА, модель случайных эффектов	2,3772	0,4408	5,3933	<0,0001	1,5133	3,2410
Значения по шкале МоСА после терапии, анализ ANCOVA оценки восстановленного эффекта, модель случайных эффектов	2,0949	0,4971	4,2146	<0,0001	1,1207	3,0691

Таблица 2. **Основные характеристики использованных статистических моделей**
Table 2. **Main characteristics of the models used**

Номер модели	τ	I^2	H^2	Q	*p* (Q)
1	1,6068	95,88	24,25	172,4744	<0,0001
2	1,3263	97,07	34,09	517,4663	<0,0001
3	1,4616	96,27	26,82	222,4715	<0,0001

Мексидола и препарата сравнения [0,98; 3,14] (p=0,0002). Между исследованиями наблюдалась существенная гетерогенность (I^2=95,88%, Q=172,47, p<0,0001) **(рис. 2 и 3)**.

При сравнении динамики когнитивного статуса по отношению к исходному уровню (баллы по шкале МоСА после терапии) эффект Мексидола также был очевиден: среднее значение прироста составило 2,38 балла; 95% ДИ для разности эффективности в группах Мексидола и сравнения — [1,51; 3,24] (p<0,0001). Между исследованиями наблюдалась существенная гетерогенность (I^2=97,07%, Q=517,47, p<0,0001) **(рис. 4)**.

Аналогичная тенденция отмечалась и по результатам ковариационного анализа для итогового показателя эффективности с исходным значением в роли ковариаты. Среднее значение разности показателя эффективности в груп-

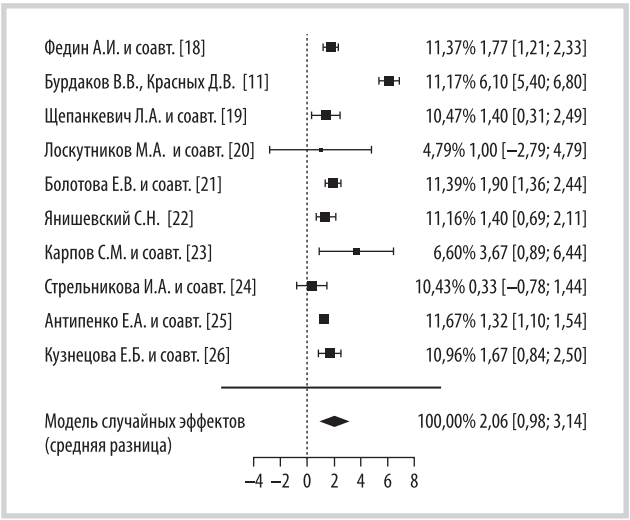

Рис. 2. **Сравнение эффективности Мексидола и базисной терапии (статистическая модель случайных эффектов), итоговые значения показателя эффективности, форест-график.**

Fig. 2. **Comparison of the effectiveness of Mexidol and basic therapy (statistical model of random effects), the final values of the efficiency indicator, forest plot.**

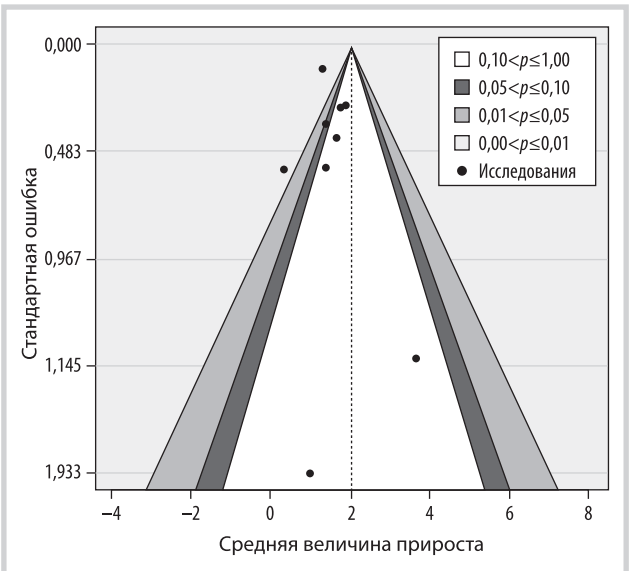

Рис. 3. **Сравнение эффективности Мексидола и базисной терапии (статистическая модель случайных эффектов), итоговые значения показателя эффективности, диаграмма воронки.**

Fig. 3. **Comparison of the effectiveness of Mexidol and basic therapy (statistical model of random effects), the final values of the effectiveness indicator, funnel diagram.**

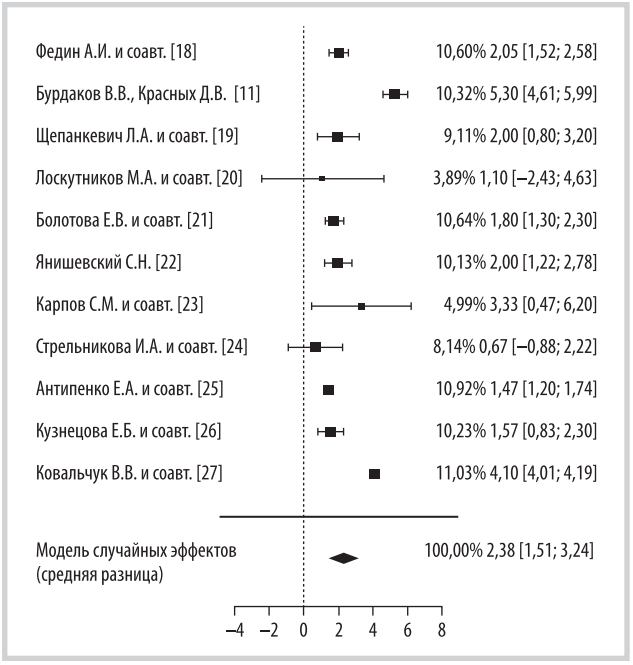

Рис. 4. **Сравнение эффективности Мексидола и базисной терапии (статистическая модель случайных эффектов), средние изменения показателя эффективности, форест-график.**

Fig. 4. **Comparison of the effectiveness of Mexidol and basic therapy (statistical model of random effects), average changes in the efficiency indicator, forest plot.**

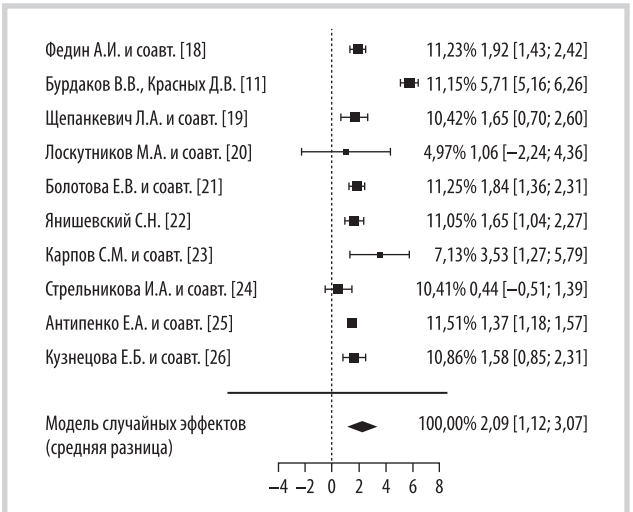

Рис. 5. **Сравнение эффективности Мексидола и базисной терапии (ANCOVA, статистическая модель случайных эффектов), итоговые значения показателя эффективности, форест-график.**

Fig. 5. **Comparison of the effectiveness of Mexidol and basic therapy (ANCOVA, statistical model of random effects), the final values of the efficiency indicator, forest plot.**

пах Мексидола и препарата сравнения составило 2,09 балла; 95% ДИ для разности эффективности в группах Мексидола и препарата сравнения — [1,12; 3,07] (p<0,0001). Между исследованиями наблюдалась существенная гетерогенность (I^2=96,27%, Q=222,47, p<0,0001) **(рис. 5)**.

Обсуждение

Согласно современным представлениям, КР, преимущественно подкоркового характера, являются наиболее ранним и наиболее специфическим клиническим проявлением ХИМ [1, 5, 29]. Несмотря на широкую распространенность ХИМ в популяции, терапевтические подходы при данном заболевании в большей степени опираются на теоретические представления о патогенезе, в то время как количество доказательных исследований невелико. Данные о влиянии лечения базисного сосудистого заболевания, в том числе антигипертензивной, гиполипидемической, антиагрегантной терапии, на когнитивные функции пациентов с ХИМ достаточно противоречивы [30—33]. По-видимому, надлежащий контроль факторов сердечно-сосудистого риска недостаточен для улучшения клинической симптоматики пациентов с уже развившимся церебральным поражением.

В связи с этим большой интерес вызывает использование нейропротективных препаратов с ноотропным эффектом. Одним из наиболее хорошо изученных препаратов этого класса, который в течение многих лет используется в клинической практике, является Мексидол. В рамках международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у пациентов (n=312) с ЛКР/УКР Мексидол продемонстрировал статистически значимый (p<0,000001) клинический эффект в отношении улучшения когнитивных функций: по результатам исследования первичной конечной точки, динамика теста МоСА между скрининговым и завершающим визитами в группе Мексидола составила 4,22±2,59 балла, в группе сравнения — 2,17±2,20 балла (среднее значение разности между группами 2,05 балла). Следует отметить, что, будучи главным клиническим проявлением ХИМ, выраженность КР рассматривается в настоящее время как основное мерило эффективности проводимой терапии у пациентов с ХИМ. При этом наиболее чувствительным инструментом диагностики и оценки выраженности специфических для ХИМ КР подкоркового характера является МоСА [14].

Для расширения доказательной базы эффективности Мексидола был проведен метаанализ 10 проспективных клинических исследований его эффективности на фоне базисной терапии у пациентов с ХИМ и КР. В анализ были отобраны только те исследования, где в качестве основного параметра эффективности использовалась шкала МоСА. При данном анализе общее число пациентов, принимающих Мексидол, составило 482; группы сравнения — 455. По результатам статистической модели случайных эффектов, размер эффекта составил 2,06 балла; 95% ДИ для разности эффективности в группах Мексидола и группах сравнения — [0,98; 3,14] (p=0,0002). Таким образом, подтверждается статистически значимое клиническое улучшение когнитивных функций пациентов, оцениваемое по шкале МоСА, при лечении препаратом Мексидол.

Заключение

Проведенный метаанализ 10 проспективных клинических исследований свидетельствует о положительном эффекте Мексидола в отношении ЛКР/УКР у пациентов с ХИМ. На фоне использования препарата отмечается достоверное уменьшение выраженности когнитивного дефицита, который оценивался по шкале МоСА. Положительная динамика основного клинического проявления ХИМ — КР — подтверждает влияние проводимой терапии на патогенетические основы хронического сосудистого поражения головного мозга. Полученные результаты позволяют рекомендовать Мексидол для широкого применения в повседневной клинической практике.

Статья подготовлена при поддержке фармацевтической компании «Векторфарм».
The article was prepared with the support of the pharmaceutical company «Vectorpharm».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Захаров В.В., Слепцова К.Б., Мартынова О.О. Хроническая ишемия мозга: взгляд из XXI века. *РМЖ*. 2021;5:45-49.
Zakharov VV, Sleptsova KB, Martynova OO. Chronic cerebral ischemia: a view from the XXI century. *RMJ*. 2021;5:45-49. (In Russ.).
2. Гусев Е.И., Чуканова Е.И., Чуканова А.С. *Хроническая цереброваскулярная недостаточность (факторы риска, патогенез, клиника, лечение)*. М.: АСТ; 2018.
Gusev EI, Chukanova EI, Chukanova AS. *Chronic cerebrovascular insufficiency (risk factors, pathogenesis, clinic, treatment)*. M.: AST; 2018. (In Russ.).
3. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А. и др. *Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Статистические материалы*. Ч. 4. М. 2018;160 с. (Электронный ресурс). Ссылка доступна на 28.09.23.
Polikarpov AV, Aleksandrova GA, Golubev NA, et al. *Overall morbidity rate among the adult population of Russia in 2017. Statistical materials*. Part 4. M. 2018;160 p. (Electronic resource). (In Russ.). Link available on 28.09. 2023. https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god
4. Клинические рекомендации. *Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых*. 2021.
Clinical guidelines. *Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults*. 2021. (In Russ.).
5. Локшина А.Б., Захаров В.В. Практические алгоритмы ведения пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(19):24-28.
Lokshina AB, Zakharov VV. Practical algorithms for managing patients with chronic cerebral ischemia. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2019;15(19):24-28. (In Russ.).
https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-19-24-28
6. *Методические рекомендации по проведению метаанализа*. ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи». МЗ РФ. М. 2017.
Guidelines for conducting meta-analysis. FSBI Center for Expertise and Quality Control of Medical Care. Ministry of Health of the Russian Federation, M. 2017. (In Russ.).
7. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(12):86-90.

Voronina TA. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(12):86-90. (In Russ.).

8. Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Середрова С.Ю. и др. 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.
Zhuravleva MV, Prokofiev AB, Serebrova SYu, et al. Efficacy and safety of ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(6):119-124. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro2020120061119

9. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р. 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 периоде (EPICA). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3-2):55-65.
Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, et al. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, 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 Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(3-2):55-65. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65

10. Воронина Т.А. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике. *РМЖ*. 2016:7(24):434-438.
Voronina TA. Pioneer of antioxidant neuroprotection. 20 years in clinical practice. *RMJ*. 2016:7(24):434-438. (In Russ.).

11. Бурдаков В.В., Красных Д.В. Эффективность и безопасность применения этилметилгидроксипиридина сукцината в рамках последовательной терапии у больных с хронической ишемией головного мозга. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(1):56-60.
Burdakov VV, Krasnykh DV. Efficacy and safety of ethylmethylhydroxypyridine succinate in sequential therapy in patients with chronic cerebral ischemia. *Nevrologiya, Nejropsihiatriya, Psihosomatika*. 2020;12(1):56-60. (In Russ.).
https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-1-56-60

12. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт*. 2006;118(18):47-54.
Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Nartsyssov YaR, 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. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. Insult*. 2006;118(18):47-54. (In Russ.).

13. 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 EI, Chukanova AS. Efficacy and safety of the drug mexidol FORTE 250 as part of sequential therapy in patients with chronic ischemia of the brain. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(9):39-45. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro201911909139

14. Кашин АВ. Эффективность и безопасность мексидола в лечении когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012;1:36-38.
Kashin AV. Efficacy and safety of mexidol in the treatment of cognitive dysfunction in patients with ischemic stroke. *Byulleten' Eksperimental'noj Biologii i Mediciny*. 2012;1:36-38. (In Russ.).

15. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Ger Soc*. 2005;53(4):695-699.
https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x

16. Chuang C, Chen C, Su KH, et al. The effects of high versus low frequency of combined physical and cognitive training on cognitive function in older adults with cognitive decline: a quasi-experimental study. *BMC Geriatrics*. 2023;23:94.
https://doi.org/10.1186/s12877-023-03802-8

17. Wan X, Wang W, Liu J, et al. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:135-140.
https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-135

18. Федин А.И., Захаров В.В., Танашян М.М. и др. 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 AI, Zaharov VV, Tanashyan MM, 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 Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(11):7-16. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20211211117

19. Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Танеева Е.В. и др. 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 LA, Nikolaev YuA, Taneeva EV, et al. The efficacy and safety study of Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(10):32-37. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202112110132

20. Лоскутников М.А., Домашенко М.А., Вакин Т.М. и др. Исследование эффективности и безопасности лекарственного препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(10):22-26.
Loskutnikov MA, Domashenko MA, Vakin TM, et al. The trial of the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol forte 250 in acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(10):22-26. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202012010122

21. Болотова Е.В., Лушпай 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 EV, Lushpay TYu, Kovrigina IV. Improvement of the efficacy of treatment of hypertensive encephalohathy by using mexidol. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(4):61-64. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20181184161-64

22. Янишевский С.Н. Опыт применения препарата Мексидол в лечении хронической недостаточности мозгового кровообращения у пациентов со стенозирующе-окклюзирующим поражением магистральных брахицефальных сосудов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;5(1):159-163.
Yanishevsky SN. Experience in the use of Mexidol in the treatment of chronic cerebrovascular insufficiency in patients with stenosing-occlusive lesions of the main brachycephalic vessels. *Byulleten' Eksperimental'noj Biologii i Mediciny*. 2006;5(1):159-163. (In Russ.).

23. Карпов С.М., Морозова М.Ю., Муравьев К.А. и др. Исследование эффективности и безопасности последовательного применения препаратов Мексидол и Мексидол Форте 250 при лечении больных с острым ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(3-2):59-62.
Karpov SM, Morozova MYu, Muravyov KA, et al. Study of the efficacy and safety of sequential use of the drugs Mexidol and Mexidol FORTE 250 in the treatment of stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022;122(3-2):59-62. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202212203259

24. Стрельникова И.А., Светкина А.А., Андрофагина О.В. Эффективность и безопасность препарата Мексидол Форте 250 в рамках длительной последовательной терапии у больных с ишемическим инсультом в каротидной системе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(3-2):54-58.
Strel'nikova IA, Svetkina AA, Androfagina OV. The efficacy and safety of Mexidol Forte 250 as part of long-term sequential therapy in patients with carotid stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(3-2):54-58. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202012003254

25. 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.
Antipenko EA, Derugina AV, Gustov AV. The system stress-limiting action of mexidol in chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(4):28-31. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20161164128-31

26. Кузнецова Е.Б., Салина Е.А., Кузнецов Н.С. Эффективность препарата Мексидол в коррекции постковидного синдрома у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(5):117-122.

Kuznetsova EB, Salina EA, Kuznetsov NS. Efficacy of Mexidol in the correction of postcovid syndrome in patients with chronic cerebrovascular diseases. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2023;123(5):117-122. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro2023123051117

27. Ковальчук В.В., Ершова И.И., Молодовская Н.В. Возможности повышения эффективности терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга на фоне COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(3-2):60-66.
Kovalchuk VV, Ershova II, Molodovskaya NV. Possibilities of improving the effectiveness of therapy in patients with chronic cerebral ischemia against the background of COVID-19. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(3-2):60-66. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202112103260

28. Papadimitropoulou K, Riley RD, Dekkers OM, et al. MA-cont:pre/post effect size: An interactive tool for the meta-analysis of continuous outcomes using R Shiny. *Research Synthesis Methods*. 2022;13(5):649-660.
https://doi.org/10.1002/jrsm.1592

29. Кулеш А.А., Емелин А.Ю., Боголепова А.Н. и др. 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 AA, Emelin AYu, Bogolepova AN, et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):4-12. (In Russ.).
https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-4-12

30. Остроумова О.Д., Парфенов В.А., Остроумова Т.М. и др. Консенсус экспертов. Влияние антигипертензивной терапии на когнитивные функции. *Системные гипертензии*. 2021;18(1):5-12.
Ostroumova OD, Parfenov VA, Ostroumova TM, et al. Expert consensus. Effect of antihypertensive therapy on cognitive functions. *Systemic Hypertension*. 2021;18(1):5-12. (In Russ.).
https://doi.org/10.26442/2075082X.2021.1.200575

31. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, et al. Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) Study Group. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) trial: a double-blind, active and placebo controlled study. *Lancet Neurol*. 2008;123(7):875-884.

32. Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, et al. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: a prospective cohort study. *Neurology*. 2009;72:1727-1234.

33. Trompet S, van Vliet P, de Craen AJ, et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly: results of the PROSPER study. *J Neurol*. 2010;257:85-90.

Поступила 03.10.2023
Received 03.10.2023
Принята к печати 04.10.2023
Accepted 04.10.2023