

doi: 10.17116/jnevro201611621?-

Оптимизация липидснижающей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа

Л.А. ШЕПАНКЕВИЧ*, Ю.А. НИКОЛАЕВ, Н.А. ДОЛГОВА

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины», Новосибирск

Optimization of hypolipidemic therapy in patients with ischemic stroke and diabetes mellitus

L.A. SHCHEPANKEVICH, YU.A. NIKOLAEV, N.A. DOLGOVA

Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Novosibirsk

Цель исследования — определение эффективности терапии мексидолом для оптимизации вторичной профилактики сосудистых событий посредством воздействия на показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и липидного спектра крови у пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ), на фоне сахарного диабета 2-го типа (СД2). **Материал и методы.** Проводили исследование содержания общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов в сыворотке крови; определяли концентрации 4-пластиночного фактора (4ПФ), β -тромбоглобулина (β ТГ) и фактора Виллебранда у 68 пациентов с ИИ и СД2. Проведен динамический контроль исследуемых показателей (1-е, 21-е сутки, 3-й и 6-й месяцы от начала ИИ) на фоне терапии мексидолом. **Результаты и заключение.** Продолжительная терапия мексидолом предоставляет дополнительные возможности для нормализации липидного спектра крови и оптимизации вторичной профилактики сосудистых событий у пациентов с ИИ и СД2.

Ключевые слова: ишемический инсульт, сахарный диабет 2-го типа, коморбидность, липиды, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, мексидол.

Objectives. Evaluation of effectiveness of Mexidol in optimization of hypolipidemic therapy in ischemic stroke and diabetes mellitus patients. **Material and methods.** Authors analyzed the indicators of lipid status: total cholesterol, low-density lipoproteins, high density lipoproteins, triglycerides and concentration of platelet factor-4, β -thromboglobulin, von Willebrand factor in 68 patients with acute ischemic stroke and diabetes mellitus. Authors investigate the dynamics of these parameters (1st, 21st, 3-d and 6th month after onset stroke) depending on timing and dose of Mexidol. **Results.** Long time therapy of Mexidol may optimize of hypolipidemic therapy in ischemic stroke and diabetes mellitus patients.

Keywords: ischemic stroke, diabetes mellitus, comorbidity, lipids, hemostasis, mexidol.

Инсульт представляет собой не отдельное обособленное заболевание, а является следствием состояний или заболеваний прогрессирующего общего или локального поражения сосудистой системы. Подавляющее большинство острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) развивается по ишемическому типу. Доля ишемического инсульта (ИИ) составляет до 70—85% [1].

У больных с ИИ обычно обнаруживают общее сосудистое заболевание, связанное с прогрессированием атеросклеротического процесса, артериальной гипертензией, заболеваниями сердца (ишемическая болезнь сердца, клапанные пороки, нарушения ритма), сахарным диабетом (СД) и другими формами патологии сосудов [2].

Данные российских и зарубежных исследователей показывают, что наличие СД 2-го типа (СД2) повышает вероятность повторных инсультов в ближайшие 10 лет, увеличивает проявления функциональных изменений у больных с уже развившимся ИИ. Гипергликемия, инсули-

норезистентность и сопутствующая ей гиперинсулинемия при СД2 служат основными механизмами, приводящими к ускорению процессов повреждения сосудистой стенки, атерогенеза, тромбофилическим состояниям, способствующим высокой летальности от сердечно-сосудистых осложнений [3].

В условиях состояния хронической гипергликемии происходит гликолизирование многих белков и биологически активных субстратов в организме, включая холестерин (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), которые проявляют повышенную чувствительность к влиянию продуктов, образующихся в результате окислительного стресса (свободных радикалов), развивающегося в условиях СД2, и приобретают более агрессивные атерогенные свойства [4].

Характерными проявлениями нарушения липидного обмена при СД2 являются увеличение концентрации триглицеридов (ТГ), увеличение доли «малых, плотных» или

атерогенных ЛПНП, уменьшение показателей антиатерогенной фракции — липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Эти нарушения при СД2 играют значимую роль в проявлении заболевания и особенностях его течения, развитии макрососудистых осложнений. Изучение обмена липидов играет важную роль в диагностике атеросклероза и его осложнений у коморбидных больных с ИИ и СД2 [5].

В настоящее время разработаны мероприятия по вторичной профилактике сосудистых событий у пациентов, перенесших инсульт, проведены широкомасштабные клинические исследования, показавшие целесообразность и эффективность антитромботической, гиполипидемической, антигипертензивной терапии. Однако, как показывают данные статистики, несмотря на проводимые профилактические мероприятия, уровень повторных ИИ остается высоким [6, 7].

В связи с вышеизложенным сохраняется актуальность поиска терапевтических мероприятий, способствующих оптимизации вторичной профилактики инсульта. Перспективным в этом отношении является применение препарата мексидол, противоишемическое действие которого обусловлено его антигипоксическим, антиоксидантным и мембраностабилизирующими свойствами. Известно, что при применении мексидола улучшаются реологические свойства крови и антиагрегационная способность тромбоцитов [8]. Предполагается, что мексидол также оказывает влияние на показатели липидного спектра.

Цель исследования — изучение влияния мексидола на показатели тромбоцитарного гемостаза, эндотелиальной функции и липидного спектра у пациентов, в остром и раннем восстановительном периодах ИИ, развившегося на фоне СД2 в зависимости от продолжительности терапии.

Материал и методы

Было проведено проспективное наблюдательное исследование 68 пациентов с ИИ и СД2. Критериями включения пациентов в исследование служили впервые развившийся ИИ атеротромботического генеза в системе внутренней сонной артерии, наличие у пациента СД2, диагностированного до развития ОНМК. Верификация ИИ проводилась методами компьютерной томографии головного мозга с использованием мультиспирального компьютерного томографа Siemens Emotion 16. Обязательным условием было подписание пациентом или его доверенным лицом информированного согласия.

Больные с ИИ и СД2 (68 человек) методом случайной выборки были разделены на две группы. 1-ю группу составили 36 человек, 16 женщин (средний возраст — $60,3 \pm 2,4$ года) и 20 мужчин (средний возраст — $58,5 \pm 2,8$ года), у которых продолжительность терапии мексидолом составила в среднем 2 мес от развития ИИ. Мексидол назначали с 1-х суток ИИ — по 1000 мг/сут внутривенно капельно ежедневно в течение 15 дней, затем по 375 мг/сут перорально в течение 45 дней. 2-ю группу составили 32 человека, 17 женщин (средний возраст — $61,6 \pm 1,8$ года) и 15 мужчин (средний возраст — $60,2 \pm 3,1$ года), которым исследуемый препарат назначался непрерывно в течение 6 мес. Мексидол назначали с 1-х суток ИИ — по 1000 мг/сут внутривенно капельно ежедневно в течение 15 дней,

затем по 750 мг/сут перорально в среднем в течение 165 дней (5,5 мес).

Также была сформирована группа сравнения для контроля лабораторных показателей. Пациентов группы сравнения включали в исследование по принципу «подбора пар», т.е. они были сопоставимы по диагнозу, возрасту, полу, степени нарушения неврологических функций, уровню выраженности нарушений бытовой адаптации, психоэмоциональному состоянию, а также по используемым видам и методам лечения.

Всем пациентам в остром периоде ИИ проводилась терапия согласно текущим медико-экономическим стандартам, а также лечение основных сосудистых заболеваний, вторичная профилактика инсульта (антитромботическая, антигипертензивная, гиполипидемическая и сахароснижающая терапия). Оценка неврологических нарушений, лабораторных показателей, включающих параметры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, реологии крови и липидного спектра, проводилась на 1-е, 21-е сутки, а также через 3 и 6 мес от развития ИИ.

Оценка молекулярных маркеров активации тромбоцитов проводилась путем определения пластиночного фактора-4 (4ПФ) и β -тромбоглобулина (β ТГ) ELISA-методом (наборы фирмы «Stago», Франция) ASSERACHROM PF4, β ТГ). Определение активности фактора Виллебранда (ФВ) осуществлялось иммуноферментным методом (наборы ASSERACHROM vWF — «Stago», Франция).

Биохимическое исследование проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе. Определение липидов в сыворотке крови осуществлялось ферментативным колориметрическим методом (реактивы «Boehringer Mannheim», Германия). Расчет коэффициента атерогенности (КА) проводили по формуле $КА = (ХС\text{ общ.} - ХС\text{ ЛПВП}) / ХС\text{ ЛПВП}$.

Статистическая обработка данных проводилась с применением компьютерной программы SPSS 11.5 for Windows.

Результаты и обсуждение

Статистически значимое снижение атерогенных фракций липидных показателей стало появляться в обеих группах к 3-му месяцу наблюдения. В 1-й группе за весь период наблюдения уровень ХС ЛПНП так и не достиг целевого значения, хотя и прослеживалась тенденция к снижению ХС, ЛПНП, ТГ. За весь период наблюдения (6 мес) в обеих группах больных, принимающих мексидол, произошло снижение ХС ЛПНП на 46,4 и 50,2% соответственно. Оставались на предельно допустимом уровне ТГ (табл. 1).

Результаты проведенного исследования выявили особенности влияния мексидола у пациентов с ИИ и СД2 на изменения липидных показателей. Было отмечено, что пациенты с СД2, перенесшие ИИ и принимающие препараты, входящие в схему стандартной вторичной профилактики инсульта, в том числе и статины, получают дополнительные преимущества от длительной непрерывной терапии мексидолом по влиянию на липидные показатели.

Был проведен анализ изменений реологических показателей у больных с ИИ и СД2. Оценивали эффективность влияния мексидола на показатели реологии в зави-

Таблица 1. Динамика показателей липидного спектра у больных 1-й и 2-й групп

Период наблюдения	Общий ХС, моль/л		ХС ЛПНП, ммоль/л		ТГ, ммоль/л		ХС ЛПВП, ммоль/л		КА	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
1-е сутки	6,09±0,17	6,61±0,11	3,69±0,12	3,57±0,12	2,42±0,13	2,72±0,16	0,92±0,13	1,01±0,04	5,62±0,34	5,44±0,34
21-е сутки	5,48±0,12	5,32±0,22	3,11±0,09	2,53±0,32	2,12±0,13	2,01±0,11	1,02±0,07	1,05±0,15	4,37±0,09	4,32±0,21
Через 3 мес	4,91±0,12*	4,51±0,18*	2,87±0,11*	2,31±0,10*	2,01±0,07	1,81±0,13*	0,96±0,06	1,42±0,21	3,16±0,16*	2,17±0,10*
Через 6 мес	4,68±0,13*	4,23±0,12*	1,98±0,13*	1,68±0,06*	1,97±0,04*	1,11±0,12*	1,01±0,11*	1,68±0,13*	3,63±0,11*	1,52±0,09*

Примечание. * — различия достоверны на уровне $p < 0,05$ по сравнению с 1-ми сутками.

Таблица 2. Динамика реологических показателей у больных ИИ и СД2 на фоне терапии мексидолом в зависимости от дозы и длительности курса

Период наблюдения	Тр ($\cdot 10^9$ /л)	АДФ-АТ, %	4ПФ, Ед/мл	βТГ, нг/мл	ФВ, %
1-е сутки					
1-я группа	221±3	83,4±1,1	9,3±0,2	58,8±2,9	138±6
2-я группа	223±6	79,9±2,1	9,1±0,6	61,3±1,8	141±4
21-е сутки					
1-я группа	236±6	58,3±3,2	8,1±0,4	48,7±2,1	142±4
2-я группа	229±6	60,1±1,9	7,9±0,4	46,9±2,4	142±3
3 мес					
1-я группа	279±4	42,3±1,2	7,9±0,3	42,7±3,0	118±8
2-я группа	286±3	25,3±1,1**	6,3±0,2*	31,9±2,1**	103±2**
6 мес					
1-я группа	299±3	49,6±2,1	8,1±0,4	43,3±2,2	121±3
2-я группа	309±3	22,3±1,9*	6,0±0,3**	31,4±2,3**	104±4*

Примечание. * — $p < 0,05$ — по сравнению с 1-й группой; ** — $p < 0,01$ — по сравнению с 1-й группой.

симости от назначаемой дозы и длительности лечения (табл. 2).

При анализе полученных данных выявлено, что на протяжении первых 3 нед наблюдения не отмечалось каких-либо различий в исследуемых показателях. Однако к 3-му месяцу наметились различия в показателе АДФ-АТ, который значимо снизился у больных 2-й группы, продолжающей принимать мексидол. Причем эта разница сохранялась до конца периода исследования. Через 3 мес отмечено значимое снижение во 2-й группе концентрации 4ПФ и βТГ, такая же ситуация прослеживалась и с активностью ФВ, которая к 3-му месяцу стала значимо ниже во 2-й группе. К 6-му месяцу во 2-й группе продолжала прослеживаться нормализация показателей реологии, тогда как в 1-й группе, принимающей препараты, входящие в схему стандартной вторичной профилактики инсульта, отмечалось некоторое их повышение по сравнению с предыдущим периодом наблюдения.

Таким образом, отмечено позитивное влияние мексидола на реологические показатели больных с ИИ и СД2, наиболее значимое к 3-му месяцу лечения. Более выраженное снижение признаков эндотелиальной дисфункции и активации тромбоцитов у больных, принимавших мексидол непрерывно в течение 6 мес и в большей дозе, позволяет рекомендовать препарат для оптимизации вторичной профилактики инсульта.

Известно, что ИИ у пациентов с СД2 характеризуется выраженным протромботическим состоянием, обусловленным нарушением функции тромбоцитов и изменения-

ми эндотелия сосудистой стенки. Эти нарушения способствуют более выраженному повреждению вещества головного мозга, ухудшая клиническую картину ИИ и препятствуя восстановлению нарушенных функций. По всей видимости, такая динамика является естественной для всего хода событий, которые реализуются при развитии ИИ на фоне сопутствующих нарушений углеводного обмена [9, 10]. Результаты нашего наблюдения показывают, что применение мексидола в течение 6 мес и в дозе 750 мг/сут при пероральном приеме способствовало более эффективному влиянию на показатели тромбоцитарного гемостаза, уменьшению признаков эндотелиальной дисфункции и коррекции параметров липидного спектра.

Результаты проведенного исследования убедительно демонстрируют целесообразность применения мексидола в остром и раннем восстановительном периодах ИИ у больных СД2. Показано позитивное влияние мексидола на показатели липидного обмена и гемангиокорректорное влияние терапии мексидолом на реологические показатели крови у больных с ИИ и СД2. Отмечена большая эффективность мексидола при длительной непрерывной терапии в течение 6 мес в дозе при пероральном приеме 750 мг/сут. Учитывая большое разнообразие лекарственных препаратов, применяемых в дополнение к общей схеме вторичной профилактики инсульта, и отсутствие единого мнения исследователей в отношении их эффективности и целесообразности применения, дальнейшие исследования эффектов мексидола представляются весьма интересными и чрезвычайно важными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Goldstein L.B. Lipids in high-risk patients presenting with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2014;45(11):3180-3181. doi:10.1161/strokeaha.114.007436.
2. Tuttolomondo A. Relationship between diabetes and ischemic stroke: analysis of diabetes-related risk factors for stroke and of specific patterns of stroke associated with diabetes mellitus. *J Diabetes Metab*. 2015;06(05):544-551. doi:10.4172/2155-6156.1000544.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. *Сахарный диабет*. 2015;18(3):5-23. doi: 10.14341/DM201535-22.
4. Howangyin KY, Silvestre J-S. diabetes mellitus and ischemic diseases: molecular mechanisms of vascular repair dysfunction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014;34(6):1126-1135. doi:10.1161/atvbaha.114.303090.
5. Танашян М.М., Щепанкевич Л.А., Орлов С.В., Теленкова Н.Г., Шабалина А.А., Костырева М.В. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014;3:14-20.
6. Volonghi I. Secondary prevention of ischaemic stroke. *World Journal of Neurology*. 2013;3(4):97. doi:10.5316/wjn.v3.i4.97.
7. Щепанкевич Л.А., Вострикова Е.В., Пилипенко П.И. Новая форма ацетилсалициловой кислоты во вторичной профилактике инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(4):92-94.
8. Воронина Т.А. Отечественный препарат нового поколения мексидол, основные эффекты, механизм действия, применение. М.: Медиа Сфера; 2003.
9. Ketete M, Cherqaoui R, Maqbool AR, Kwagyan J, Xu S, Randall OS. Endothelial dysfunction: The contribution of diabetes mellitus to the risk factor burden in a high risk population. *JBiSE*. 2013;06(06):593—597. doi:10.4236/jbise.2013.66075.
10. Щепанкевич Л.А., Вострикова Е.В., Пилипенко П.И., Ярмошук А.В., Ахундова Л.Э., Мясникова Н.Г., Федорова К.О., Кононова Е.А. Эндотелиальная дисфункция при ишемическом инсульте, развившемся на фоне сахарного диабета. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111:12(2):28-30.

Современные подходы к нейропротективной терапии ишемического инсульта

А.В. СТАХОВСКАЯ¹, Е.А. ТЮТЮМОВА^{2*}, А.И. ФЕДИН²

¹Научно-исследовательский институт цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Приведены результаты серии отечественных клинических исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности препарата мексидол у пациентов с цереброваскулярными расстройствами, в частности с ишемическим инсультом (ИИ). Подчеркивается, что применение мексидола ассоциировано с более полным и быстрым регрессом очагового неврологического дефицита. Отмечаются хорошая переносимость лечения мексидолом и отсутствие существенных нежелательных побочных эффектов. Рекомендуется применение препарата в формах для энтерального и парентерального применения у больных с ИИ.

Ключевые слова: ишемический инсульт, лечение, мексидол.

Modern approaches to neuroprotective treatment of ischemic stroke

L.V. STAKHOVSKAYA, E.A. TYUTYUMOVA, A.I. FEDIN

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Research Institute of Cerebrovascular Pathology and Stroke of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Department of Neurology FAPE Pirogov Russian National Research Medical University, Russia

The authors present the results of domestic clinical trials on the efficacy and safety of mexidol in patients with cerebrovascular disorders including ischemic stroke (IS). The use of mexidol is associated with complete and rapid regression of the focal neurological deficit. Mexidol is well tolerated with no significant side-effects. The drug is recommended for enteral and parenteral administration in patients with IS.

Keywords: ischemic stroke, treatment, mexidol.

Инсульт продолжает оставаться одной из актуальных проблем современной медицины, являясь основной причиной инвалидизации населения [1]. В последние годы неуклонно увеличивается число инвалидов после инсульта. Так, в России среди пациентов, перенесших инсульт, к трудовой деятельности возвращаются не более 3—23%, 85% больных требуют постоянной медико-социальной поддержки, а у 20—30% пациентов наблюдается глубокая инвалидизация до конца жизни [2].

В результате исследований, проведенных в России, установлено, что заболеваемость инсультом является одной из самых высоких среди всех видов сердечно-сосудистых заболеваний, а смертность от инсульта устойчиво занимает второе место в структуре общей смертности населения, уступая лишь кардиальной патологии. В некоторых регионах России инсульт встречается чаще, чем инфаркт миокар-

да. В среднем 60% больных, перенесших инсульт, становятся инвалидами, причем большинство из них зависят от окружающих или нуждаются в постоянном уходе.

За последние 5 лет в Российской Федерации (РФ) от болезней системы кровообращения умерли 6,4 млн человек, из них 18,9% — люди трудоспособного возраста [3]. В связи с этим поиск оптимальных и высокоэффективных методов лечения инсульта с целью снижения риска возникновения и степени постинсультной инвалидизации является одной из приоритетных задач системы здравоохранения в целом.

В стране с 2007 г. реализуется федеральная программа по борьбе с инсультом, на проведение которой были выделены большие государственные средства. Разработанная программа стала отраслеобразующей, потому что с нее начался переход от совет-



Рис. 1. Этапы ишемического каскада [5].

ГЭБ — гематоэнцефалический барьер.

ской двухуровневой системы здравоохранения к современной трехуровневой. Организован стратегический второй уровень путем создания межрегиональных, межрайонных, межмуниципальных центров и их размещения с учетом доступности для населения, которое проживает на закрепленной территории с возможностью реализации принципа «золотого часа» — поступления из любой точки региона в стационар в течение часа. Эта программа выстроена таким образом, чтобы врачи могли влиять на снижение смертности от инсульта и через снижение заболеваемости, и через снижение летальности. Изменилась структура смертности населения — во многих регионах инсульт, по статистике причин смертности, сместился на третье место. Снизилась летальность от инсульта, особенно в сельской местности. Наметилась тенденция к снижению заболеваемости инсультом.

Наряду с применением специализированных лечебных технологий в сосудистых центрах, согласно стандартам, всем пациентам проводится нейропротективная терапия с 1-го часа после поступления в блок интенсивной терапии с целью уменьшения последствий гипоперфузии при ишемическом инсульте (ИИ) и перифокальных изменений при внутримозговых гематомах, реперфузионного повреждения при применении реканализирующих технологий и полиоргановых нарушений. Из группы препаратов, рекомендуемых стандартами РФ для лечения инсульта, наиболее часто применяются те, которые обладают мультимодальным эффектом, безопасны при всех типах инсульта, а также улучшают регенеративно-репаративные процессы с воздействием на нейрональную пластичность. Широкое распространение в терапии ишемического инсульта получил препарат мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) [4].

Это связано с тем, что мексидол прерывает развитие ишемического каскада, влияя на такие его звенья, как оксидантный стресс и энергодифицит.

В настоящее время хорошо изучен ишемический каскад, который в той или иной степени развивается при любой степени ишемии. С ишемией связаны нарушения поступления в головной мозг кислорода и глюкозы. Скорость развития ишемического каскада прямо пропорциональна степени снижения кровотока и при острых расстройствах кровообращения может измеряться минутами или часами, а при хронических — месяцами или годами. В результате развития ишемического каскада происходит деполяризация клеточных мембран, высвобождение глутамата, активация NMDA-рецепторов, активация кальциевых каналов (рис. 1). Далее происходят увеличение внутриклеточного калия, активация ферментов, синтез оксида азота (NO) и образование свободных радикалов. В результате этих процессов наступают клеточная смерть или апоплексическая деполяризация нейронов. Лечение в этом случае должно быть направлено на разрыв цепи ишемического каскада [5].

Антиоксидантный эффект мексидола реализуется за счет ингибирования процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). С одной стороны, препарат активно реагирует с первичными и гидроксильными радикалами пептидов, снижает повышенный при патологии уровень NO в головном мозге, а с другой — повышает активность антиоксидантных ферментов, в частности супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы, ответственных за образование и расхождение перекисей липидов, а также активных форм кислорода [6].

Нейропротективное действие препарата реализуется за счет того, что мексидол подавляет развитие глутамат-индуцируемой нейротоксичности, дозоза-

висимо подавляет развитие аскорбатзависимого (неферментативного) и НАДФН2-зависимого (ферментативного) железо-индуцируемого ПОЛ; в высоких концентрациях обладает способностью связывать супероксидный анион-радикал, значительно повышает активность Se-зависимой глутатионпероксидазы, умеренно снижает активность индуцибельной NO-синтазы [7].

Мексидол обладает отчетливым противогипоксическим эффектом, связанным прежде всего с его специфическим влиянием на энергетический обмен, что обусловлено входящим в его состав сукцинатом, который в условиях гипоксии, поступая во внутриклеточное пространство, способен окисляться дыхательной цепью [6].

Высокая эффективность мексидола подтверждена в многочисленных исследованиях, которые показали, что его применение приводит к уменьшению выраженности неврологического дефицита, улучшает состояние реологических свойств крови и параметров липидного спектра. Были отмечены хорошая переносимость и безопасность мексидола.

Накоплен большой опыт клинического применения мексидола при острой и хронической церебральной ишемии. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности и безопасности применения мексидола [8] показано, что его курсовое назначение в остром периоде каротидного ИИ приводит к достоверному ускорению регресса неврологических нарушений, способствует нормализации биоэлектрической активности головного мозга, повышает активность ферментов антиоксидантной системы (СОД, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы), оптимизирует работу дыхательной цепи митохондрий, повышая активность сукцинатдегидрогеназы и снижая активность α -глицерофосфатдегидрогеназы, что способствует стабилизации клеточных мембран. Доказана безопасность применения мексидола в остром периоде каротидного ИИ.

При изучении влияния мексидола на показатели липидного спектра крови в остром периоде ИИ была выявлена тенденция к улучшению и приближению к нормативным показателям анализируемых параметров. При этом более выраженное снижение уровней общего холестерина, холестерина ЛНПН, триглицеридов, показателей активации системы гемостаза было отмечено в группе пациентов, получавших мексидол в дозе 500 мг 2 раза в сутки внутривенно капельно в течение 21 дня, по сравнению с группой, где этот препарат вводился в дозе 500 мг/сут на протяжении 5 дней. Динамика исследуемых биохимических показателей крови у больных с ИИ на фоне лечения мексидолом коррелировала с улучшением неврологического статуса, повышением активности, мобильности пациентов

и их способности к самообслуживанию, что было достоверно ($p < 0,01$) более выражено в группе, получавшей мексидол в суточной дозе 1000 мг/сут [9].

При исследовании эффективности мексидола у пациентов, перенесших ИИ на фоне сахарного диабета 2-го типа, было отмечено позитивное влияние препарата на реологические показатели крови, эндотелиальную дисфункцию и параметры липидного спектра. Большая эффективность мексидола наблюдалась при непрерывной терапии в течение 6 мес в дозе 750 мг/сут при пероральном приеме [10].

В исследовании влияния мексидола на метаболические нарушения выявлено, что применение препарата в остром периоде ИИ значительно уменьшило долю лактата и инозитола в клетках, что способствовало восстановлению баланса между аэробным и анаэробным механизмами окисления, а также уменьшению повреждения клеток за счет снижения концентрации свободного Ca^{2+} . Также у пациентов, получавших мексидол (по сравнению с группой, получавшей стандартную терапию), наблюдалось достоверное снижение содержания лактата, что при возобновлении аэробного механизма получения энергии клетками способствовало уменьшению лактоацидоза и повышало реабилитационные возможности пациентов. В результате пациенты с ИИ средней степени тяжести, получавшие в составе комплексной терапии мексидол по 500 мг/сут внутривенно капельно в течение 14 дней, продемонстрировали лучшую динамику восстановления неврологического дефицита [11].

Изучение эффективности применения мексидола в сочетании с тромболитической терапией (ТЛТ) в дозе 500 мг/сут внутривенно капельно в течение 21 дня показало, что использование данной комбинации приводит к достоверно более быстрой нормализации показателей острой фазы заболевания, позволяет уменьшить размеры ишемического очага, увеличить длительность периода терапевтического окна, сократить число соматических осложнений, уменьшить реакцию системного воспаления (на фоне лечения достоверное снижение СОЭ, лейкоцитов, концентрации С-реактивного белка). Таким образом, ТЛТ в сочетании с мексидолом может способствовать предупреждению развития завершенного инфаркта и увеличению положительных исходов по показателям неврологической недостаточности и социальной адаптации [12].

В 2017 г. опубликованы результаты исследования ЭПИКА [13] — мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах каротидного ИИ. Участники исследования методом простой

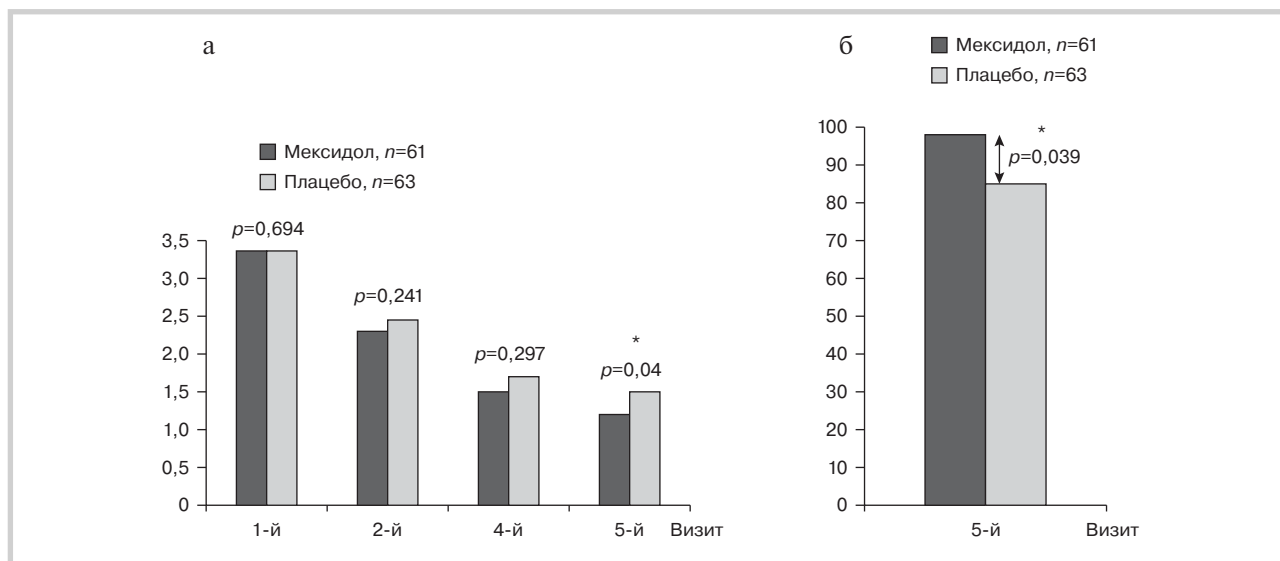


Рис. 2. Результаты тестирования пациентов по модифицированной шкале Рэнкина (mRs) [13].

По шкале ординат — шкала mRs (баллы); по оси абсцисс — визит пациента. а — среднее значение балла по mRs; б — доля пациентов, достигших восстановления (0—2 балла) на момент окончания терапии.

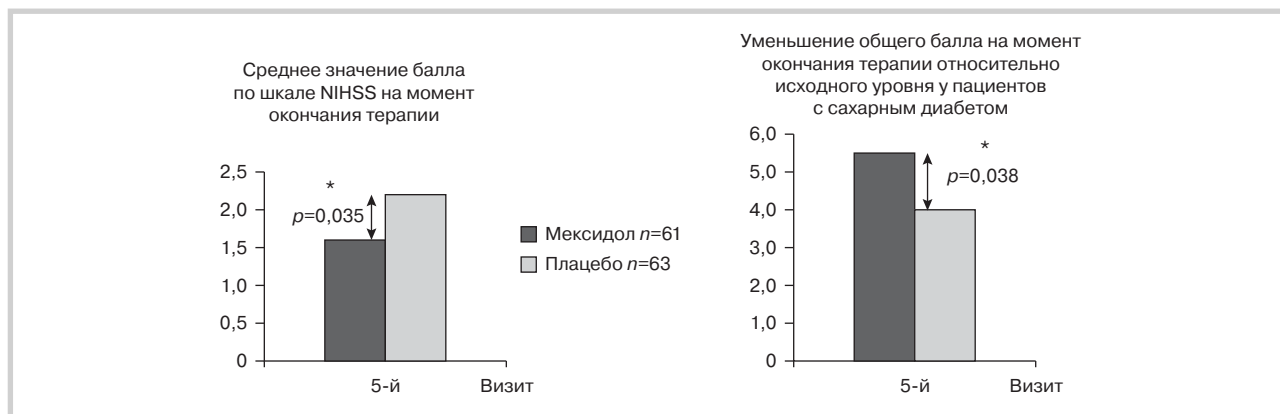


Рис. 3. Результаты тестирования пациентов по шкале NIHSS [13].

По ординат — значения шкалы NIHSS (баллы); по оси абсцисс — визит пациента.

рандомизации распределялись на две группы. Пациенты 1-й группы получали мексидол в течение 10 дней по 500 мг/сут внутривенно капельно с последующим приемом по 1 таблетке (125 мг) 3 раза в сутки в течение 8 нед. Пациенты 2-й группы получали плацебо по аналогичной схеме. В анализ эффективности были включены 124 пациента, завершивших исследование согласно протоколу.

Кроме того, анализ эффективности был оценен в субпопуляциях пациентов с сахарным диабетом и с проведенной ТЛТ. В анализ безопасности включены данные 150 пациентов (62 мужчин и 88 женщин), прошедших клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Группы были сопоставимы по демографическим, клиническим и лабораторным данным.

По результатам исследования в обеих группах отмечалась положительная динамика, которая от-

разилась в уменьшении средних значений при оценке по модифицированной шкале Рэнкина. В 1-й группе отмечалось более выраженное уменьшение среднего арифметического значения балла по модифицированной шкале Рэнкина на момент окончания терапии относительно исходного уровня, а также достоверное различие в доле пациентов, достигших восстановления 0—2 баллов по данной шкале на момент окончания курса терапии (**рис. 2**). В ходе терапии мексидолом отмечалось достоверно более выраженное по сравнению с плацебо улучшение жизнедеятельности, измеренное по модифицированной шкале Рэнкина. На момент окончания терапии уровень жизнедеятельности был достоверно выше в группе терапии мексидолом.

При тестировании по шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS) в обеих группах была

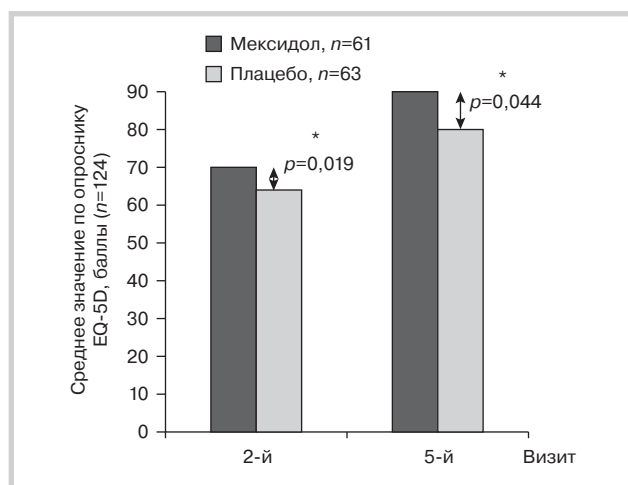


Рис. 4. Результаты тестирования пациентов (n=124) по опроснику EQ-5D [13].

По оси ординат — среднее значение при оценке по опроснику EQ-5D (баллы); по оси абсцисс — визит пациента.

выявлена положительная динамика. На 5-м визите наблюдалась статистически значимая разница между группами терапии по значению суммы баллов: в 1-й группе среднее значение было ниже и составило $1,7 \pm 1,4$ балла, во 2-й — $2,2 \pm 1,4$ балла ($p=0,035$) (рис. 3). Включение мексидола в базисную терапию ИИ способствует более выраженной положительной динамике в отношении разрешения неврологической симптоматики к 9–10-й неделе терапии. На момент окончания терапии неврологический де-

фицит был достоверно ниже в группе терапии мексидолом при тестировании по шкале инсульта Национального института здоровья по сравнению с плацебо. Положительное воздействие терапии мексидолом отмечено у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом.

При оценке состояния по когнитивно-аффективной субшкале шкалы депрессии Бека в обеих группах наблюдалась статистически значимая разница между исходным уровнем и значениями на момент окончания терапии ($p<0,001$). В субпопуляции пациентов с сахарным диабетом статистически значимая ($p=0,014$) разница между исходным и конечными значениями была обнаружена в 1-й группе и отсутствовала во 2-й. Статистически значимая разница между группами была выявлена на 2, 4 и 5-м визитах. Включение мексидола в комплексную терапию способствовало более быстрому купированию депрессивных расстройств.

Терапия мексидолом способствовала достоверному улучшению качества жизни, уже начиная со 2-го визита. При тестировании по опроснику качества жизни EQ-5D наблюдалась значимая динамика по ходу исследования и статистически значимая разница между значениями на 1-м и 5-м визитах в обеих группах ($p<0,001$) (рис. 4). Статистически значимая разница между группами зафиксирована на 2-м и 5-м визитах.

При раздельном анализе функций по опроснику EQ-5D (шкала сферы здоровья «передвижение») в обеих группах терапии выявили значимое ($p<0,001$)



Рис. 5. Результаты тестирования при раздельном анализе функций по опроснику EQ-5D на момент окончания терапии мексидолом [13].

достоверное увеличение числа пациентов с отсутствием проблем с передвижением, а также статистически значимую разницу между 2-м и 5-м визитами. В 1-й группе 53 (86,9%) пациента отметили, что у них не возникает никаких проблем с передвижением; 48 (78,7%) — с самообслуживанием; 43 (70,5%) пациента считали, что у них нет проблем с выполнением повседневных дел (работа, учеба, домашние дела, семейные обязанности, проведение досуга); 52 (85,2%) пациента не чувствовали боли и дискомфорта; 54 (88,5%) пациента не испытывали тревоги и депрессии [13] (рис. 5).

Полученные данные свидетельствуют о сопоставимом профиле безопасности препарата мексидол (раствор для внутривенного и внутримышечного введения и таблетки, покрытые оболочкой) и плацебо при применении у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ИИ. Та-

ким образом, в настоящее время по результатам многочисленных исследований по лечению ИИ для нейропротективной терапии рекомендовано применение препаратов с мультимодальной активностью. При назначении мексидола оптимальным считается введение в начале лечения внутривенных инфузий с последующим переходом на пероральную форму препарата.

В заключение нужно отметить, что нейропротективная терапия при ИИ должна начинаться как можно раньше и продолжаться в восстановительном периоде, что позволит уменьшить число осложнений, снизить летальность, улучшить восстановление неврологических функций и качество жизни пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Иванова Г.Е., Шкловский В.М., Петрова Е.А. Принципы организации ранней реабилитации больных с инсультом. Качество жизни. *Медицина*. 2006;2(13):62-70. [Ivanova GE, Shklovskii VM, Petrova EA. The principles of early rehabilitation of stroke patients. *Kachestvo zhizni. Meditsina*. 2006;2(13):62-70. (In Russ.)].
- Скворцова В.И. *Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации*. М.: Литтерра; 2008. [Skvortsova VI. *Snizhenie zabolevaemosti, smertnosti i invalidnosti ot insul'tov v Rossiiskoi Federatsii*. M.: Litterra; 2008. (In Russ.)].
- Федин А.И., Тютюмова Е.А., Бадалян К.Р. Ишемический каскад в остром периоде инсульта и способы его коррекции. *Фарматека*. 2017;9:99-104. [Fedin AI, Tyutyumova EA, Badalyan KR. Ischemic cascade in the acute period of the stroke and methods of its correction. *Farmateka*. 2017;9:99-104. (In Russ.)].
- Хасанова Д.Р., Гаврилов И.А., Прокофьева Ю.В., Камалов И.Р. Опыт внедрения многоуровневой системы оказания медицинской помощи больным с инсультом в Республике Татарстан. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114:8(2):74-79. [Khasanova DR, Gavrilov IA, Prokof'eva YuV, Kamalov IR. The introduction of the multi-level system of medical care for stroke patients in the Tatarstan Republic. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114:8(2):74-79. (In Russ.)].
- Федин А.И. *Клинические аспекты патогенетической терапии ишемии головного мозга. Минимизация негативного прогноза*. М.: ООО «АСТ»; 2016. [Fedin AI. *Klinicheskie aspekty patogeneticheskoi terapii ishemii golovnogo mozga. Minimizatsiya negativnogo prognoza*. M.: OOO «AST»; 2016. (In Russ.)].
- Воронина Т.А. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике. *РМЖ*. 2016;24(7):434-438. [Voronina TA. The pioneer of antioxidant neuroprotection. 20 years in clinical practice. *RMJ*. 2016;24(7):434-438. (In Russ.)].
- Шулькин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов *in vitro*. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(2):35-39. [Shulkin AV. Mexidol influence on the development of the phenomenon of neurons excitotoxicity *in vitro*. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(2):35-39. (In Russ.)].
- Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р., Бодыхов М.К., Кичук И.В., Гудкова Ю.В., Солдатенкова Т.Д., Кондрашова Т.Т., Калинина Е.В., Новичкова М.Д., Кербилов О.В. 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*. 2006;106(18):47-54. [Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Nartsyssov YaR, Bodykhov MK, Kichuk IV, Gudkova YuV, Soldatenkova TD, Kondrasheva TT, Kalinina EV, Novichkova MD, Kerbikov OB. The randomized double-blind placebo-controlled study of efficacy and safety of mexidol in the complex therapy of ischemic stroke in the acute period. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(18):47-54. (In Russ.)].
- Новикова Л.Б., Шарафутдинова Л.Р., Шарапова К.М. Применение мексидола в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113:9:83-85. [Novikova LB, Sharafutdinova LR, Sharapova KM. The use of mexidol in acute period of ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113:9:83-85. (In Russ.)].
- Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Долгова Н.А. Оптимизация липидснижающей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116:2:42-45. [Shepankevich LA, Nicolaev YuA, Dolgova NA, Chipova DT. Optimization of hypolipidemic therapy in patients with ischemic stroke and diabetes mellitus. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116:2:42-45. (In Russ.)].
- Одинак М.М., Янишевский 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):12-17. [Odinak MM, Ianishevskii SN, Tsygan NV, Golokhvastov SIu, Vozniuk IA, Trufanov AG. The use of succinates for the correction of metabolic disorders in the penumbra in patients with stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113:12(2):12-17. (In Russ.)].
- Чефранова Ж.Ю., Макотрова Т.А., Удачин В.А., Колединцева Е.В. Оценка эффективности применения мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112:4:49-52. [Chefranova ZhYu, Makotrova TA, Udachin VA, Koledintseva EV. Efficacy of mexidol in the combination with thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112:4:49-52. (In Russ.)].
- Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В., Агафьина А.С., Голиков К.В., Богданов Э.И., Якупова А.А., Рошковская Л.В., Лукиных Л.В., Локштанова Т.М., Повереннова И.Е., Щепанкевич Л.А. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117:3(2):55-65. [Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, Melnikova EV, Agafiina AS, Golikov KV, Bogdanov EI, Yakupova AA, Roshkovskaya LV, Lukinykh LV, Lokshtanova TM, Poverennova IE, Shepankevich LA. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117:3(2):55-65. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>

Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА)

Л.В. СТАХОВСКАЯ^{1*}, Н.А. ШАМАЛОВ¹, Д.Р. ХАСАНОВА², Е.В. МЕЛЬНИКОВА³, А.С. АГАФИНА⁴, К.В. ГОЛИКОВ⁵, Э.И. БОГДАНОВ⁶, А.А. ЯКУПОВА⁶, Л.В. РОШКОВСКАЯ⁷, Л.В. ЛУКИНЫХ⁸, Т.М. ЛОКШТАНОВА⁹, И.Е. ПОВЕРЕННОВА¹⁰, Л.А. ШЕПАНКЕВИЧ¹¹

¹Научно-исследовательский институт цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Казань, Россия; ³Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская больница №26», Санкт-Петербург, Россия; ⁴Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №40 Курортного административного района», Санкт-Петербург, Россия; ⁵Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», Санкт-Петербург, Россия; ⁶ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; ⁷Санкт-Петербургское ГБУЗ «Николаевская больница», Санкт-Петербург, Россия; ⁸ГБУЗ «Всеволожская клиническая межрайонная больница», Ленинградская область, Россия; ⁹МУБЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова», Самара, Россия; ¹⁰ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара, Россия; ¹¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины», Новосибирск, Россия.

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность длительной последовательной терапии препаратом мексидол у пациентов с полушарным ишемическим инсультом (ИИ) в остром и раннем восстановительном периодах. **Материал и методы.** В рандомизированное двойное слепое мультицентровое плацебо-контролируемое в параллельных группах исследование включен 151 пациент (62 мужчины и 89 женщин), рандомизированы 150 пациентов (62 мужчины и 88 женщин) в возрасте от 40 до 79 лет. Пациенты методом простой рандомизации распределялись на 2 группы: больные 1-й группы получали терапию мексидолом по 500 мг/сут внутривенно капельно в течение 10 дней с последующим приемом по 1 таблетке (125 мг) 3 раза в сут в течение 8 нед. Пациенты 2-й группы получали плацебо по аналогичной схеме. Продолжительность участия в исследовании составила от 67 до 71 сут. **Результаты.** На момент окончания терапии средний балл по модифицированной шкале Рэнкина (мШР) был ниже в 1-й группе, чем во 2-й ($p=0,04$). Динамика уменьшения среднего балла по мШР (1—5-й визиты) была более выраженной в 1-й группе ($p=0,023$). Доля пациентов, достигших восстановления, соответствующего 0—2 баллам по мШР (5-й визит), была достоверно выше в 1-й группе ($p=0,039$). При тестировании по шкале инсульта Национального института здоровья на 5-м визите среднее значение было ниже в 1-й группе ($p=0,035$). Снижение балла по шкале инсульта Национального института здоровья на момент окончания курса терапии относительно исходного уровня у пациентов с сахарным диабетом было более выражено в 1-й группе ($p=0,038$). В 1-й группе в общей популяции пациентов и субпопуляции пациентов с сахарным диабетом динамика улучшения качества жизни была более выраженной и наблюдалась со 2-го визита. Доля пациентов с отсутствием проблем с передвижением в пространстве была достоверно выше в 1-й группе ($p=0,022$). Достоверных различий по частоте нежелательных явлений у пациентов обеих групп выявлено не было. **Заключение.** Рекомендовано применение препарата мексидол в остром и раннем восстановительном периодах ИИ.

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

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)

L.V. STAKHOVSKAYA, N.A. SHAMALOV, D.R. KHASANOVA, E.V. MELNIKOVA, A.S. AGAFIINA, K.V. GOLIKOV, E.I. BOGDANOV, A.A. YAKUPOVA, L.V. ROSHKOVSKAYA, L.V. LUKINYKH, T.M. LOKSHTANOVA, I.E. POVERENNOVA, L.A. SHEPANKEVICH

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Research Institute of Cerebrovascular Pathology and Stroke of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Interregional Clinical-Diagnostic Center, Kazan, Russia; City

Hospital №26, St. Petersburg, Russia; City Hospital №40, St. Petersburg, Russia; City General Hospital №2, St. Petersburg, Russia; Kazan State Medical University, Kazan, Russia; Nikolaev Hospital, St. Petersburg, Russia; Vsevolga Clinical Interregional Hospital, Leningrad Region, Russia; Pirogov City Clinical Hospital №1, Samara, Russia; Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara, Russia; Research Institute Experimental and Clinical Medicine, Novosibirsk, Russia

Aim. To evaluate the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (IS). **Material and methods.** A randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial included 151 patients (62 men and 89 women) with hemispheric IS. Using a method of simple randomization, 150 patients (62 men and 88 women), aged 40–79 years, were randomized into two groups. Patients of Group I were treated with mexidol: 500 mg/day IV infusion for 10 days, followed by 125 mg tid (375 mg/day) PO for 8 weeks. Patients of Group II received the placebo according to the same scheme. The total duration of patients' participation in trial ranged from 67 to 71 days. **Results.** By the end of treatment, the mean score on the modified Rankin scale (mRS) was lower in Group I compared to Group II ($p=0.04$). In Group I, the decrease in mRS mean score (Visit 1–5) was more prominent ($p=0.023$), percentage of patients with 0–2 scores by mRS scale (Visit 5) was higher ($p=0.039$), mean NIHSS score lower ($p=0.035$) in Visit 5 compared to group II. By the end of treatment, the decrease in mean NIHSS score in patients with diabetes mellitus was more prominent in Group I in comparison with Group II ($p=0.038$). In Group I, the dynamic of improvement of quality of life was more prominent and started from Visit 2 in general population and subpopulation of patients with diabetes mellitus. The share of patients with no problems with movement in space was higher in Group I ($p=0.022$). There were no statistically significant differences in frequency of side effects in patients of both groups. **Conclusion.** It is recommended to include mexidol in therapy of patients with IS in the acute and early rehabilitation stages.

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

Лечение ишемического инсульта (ИИ) в настоящее время проходит в несколько этапов (неотложная помощь, стационарное лечение, реабилитация), включает реперфузию, нейропротекцию, предотвращение реокклюзии, лечение осложнений и зависит от вида и степени тяжести заболевания. Актуальность проблемы ИИ обусловлена значительной частотой развития, высокими показателями инвалидности и смертности [1].

Одним из наиболее сложных вопросов является выбор эффективной и безопасной нейропротективной терапии, которая относится к основополагающим направлениям терапии больных с ИИ. Основная цель лечения — защита нейронов от повреждающего действия ишемического каскада на клеточном и молекулярном уровнях. Накопленный опыт показал, что зона необратимых изменений в головном мозге при ИИ нарастает постепенно, по мере развития той или иной ступени ишемического каскада [2]. Своевременное вмешательство с применением нейропротективных средств может предупредить или затормозить механизмы, которые приводят к гибели нейронов в области ишемизированной ткани. Первичная нейропротекция направлена на прерывание быстрых механизмов глутамат-кальциевого каскада с целью коррекции дисбаланса возбуждающих и тормозных нейротрансмиттеров. Вторичная нейропротекция направлена на прерывание отсроченных механизмов смерти клеток и включает применение трофических факторов, антиоксидантов, нейропептидов и т.д. Нейропротективная

защита поврежденной ишемическим процессом нервной ткани эффективнее в ранние сроки развития ИИ [3].

К лекарственным средствам, улучшающим метаболизм нейронов, относится этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол), который на протяжении многих лет активно применяется в неврологии при лечении больных с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями. В ходе экспериментальных исследований показано влияние мексидола на развитие эксайтотоксичности *in vitro*. Мексидол подавляет развитие глутаматиндуцируемой нейротоксичности, аскорбатзависимого (неферментативного) и НАДФН2-зависимого (ферментативного) железоиндуцируемого перекисного окисления липидов, обладает способностью связывать супероксидный анион-радикал, повышает активность Se-зависимой глутатионпероксидазы [4]. Эти эффекты лежат в основе его антиоксидантного и антигипоксанта действия [5]. Результаты хемореактомного анализа молекулы мексидола показали, что главными мишенями его фармакологического действия являются ацетилхолиновые и ГАМК-А-рецепторы, ферменты ЦОГ-2, 5-ЛОГ и PPAR-рецептор [6].

Накоплен большой опыт клинического применения мексидола при острой и хронической церебральной ишемии. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии в остром периоде ИИ выявлена достоверная опережающая динамика в регрессе невроло-

гических нарушений по шкале инсульта Национального института здоровья к 14-м суткам заболевания по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$), а также достоверное функциональное восстановление (динамика индекса Бартел — ИБ) на 21-е сутки ($p < 0,05$) у больных, включенных в исследование в первые 6 ч заболевания [7].

При анализе эффективности и безопасности применения мексидола, его влияния на динамику неврологических проявлений заболевания, эмоциональный статус и качество жизни у пациентов с хронической ишемией мозга установлено, что к окончанию исследования у пациентов основной группы достоверно уменьшилась выраженность нарушений двигательной активности, нормализовались показатели качества жизни (шкала SF-36), отмечалось достоверное улучшение показателей когнитивных функций. Подтверждена высокая эффективность и безопасность лечения пациентов с хронической ишемией мозга мексидолом [8]. Проведение тромболитической терапии (ТЛТ) в сочетании с применением мексидола приводят к достоверно более быстрому уменьшению выраженности неврологического дефицита и соматических осложнений. ТЛТ в комбинации с мексидолом создает условия не только для восстановления неврологических функций, но и для предотвращения реакций вторичного повреждения головного мозга [9]. Включение мексидола в комплекс восстановительного лечения достоверно улучшает результаты реабилитации, способствуя восстановлению неврологических функций, повышению уровня бытовой адаптации [10].

Продемонстрированы положительные эффекты мексидола у пациентов в острейшем и остром периодах ИИ. На фоне внутривенного (в/в) и внутримышечного (в/м) введения препарата были отмечены полный регресс общемозговых симптомов, более полный регресс очагового дефицита, что определило целесообразность использования мексидола в комплексной терапии [11]. Одним из наиболее наглядных эффектов мексидола при его включении в состав комплексной терапии явились достоверное снижение досуточной летальности больных в остром периоде ИИ, а также тенденция к общему снижению летальности [12, 13]. Последовательное применение инъекционной и таблетированной форм мексидола способствовало уменьшению неврологической симптоматики у пациентов с ИИ в вертебрально-базиллярной системе [14].

Таким образом, результаты ранее проведенных исследований свидетельствуют об эффективности мексидола при лечении пациентов с ИИ, при этом имеется необходимость в оценке эффективности и безопасности препарата в условиях длительного курсового лечения.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность длительной последовательной терапии мексидолом (раствор (для в/в и в/м введения), таблетки) у пациентов с полушарным ИИ в остром и раннем восстановительном периодах.

Материал и методы

Проведено мультицентровое проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах.

Критерии включения: первичный полушарный ИИ, подтвержденный методами КТ/МРТ, возраст 40—80 лет; способность понимать цели исследования и соблюдать требования протокола; госпитализация не позднее 72 ч от начала развития ИИ; оценка по модифицированной шкале Рэнкина на момент включения в исследование 3 балла и более; оценка по шкале инсульта Национального института здоровья от 5 до 20 баллов; оценка по шкале депрессии Бека менее 19 баллов; наличие подписанной и датированной пациентом (или же иным незаинтересованным свидетелем, который не являлся членом исследовательской команды и не находился в прямом подчинении у главного исследователя, при отсутствии физической возможности подписания пациентом) формы информированного согласия; отрицательный тест на беременность у женщин детородного возраста; согласие на использование адекватных методов контрацепции пациентами женского пола и/или готовность использования контрацепции партнершами пациентов мужского пола или воздержание от половой жизни на период проведения исследования.

Критерии не включения: отсутствие полушарного ИИ, подтвержденного методами КТ/МРТ; возраст менее 40 и более 80 лет; оценка по шкале инсульта Национального института здоровья менее 5 или более 20 баллов; геморрагический инсульт; геморрагический инфаркт; повторный ИИ; болезнь Паркинсона; эпилепсия; демиелинизирующие заболевания нервной системы; наследственно-дегенеративные заболевания ЦНС; инфекционные заболевания ЦНС в анамнезе; травматические повреждения головного мозга с выраженной неврологической симптоматикой и когнитивными нарушениями; нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда, давностью менее 3 мес; хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса; атриовентрикулярная блокада II—III степени; системные заболевания соединительной ткани; хроническая обструктивная болезнь легких III—IV стадии; острая хирургическая патология; декомпенсированные заболевания сердца, печени, почек, острая/хроническая почечная/печеночная недостаточность; онкологические заболевания в анамнезе; иммунодепрессивные состояния, тубер-

кулез, алкогольная или наркотическая зависимость, психические заболевания; наличие в анамнезе любого существенного, по мнению врача-исследователя, состояния, препятствующего включению в исследование; острые инфекционные заболевания менее чем за 4 нед до начала исследования; сведения о непереносимости лактозы/врожденной непереносимости галактозы; дефицита лактазы Лаппа или синдрома глюкозогалактозной мальабсорбции; беременность, период лактации; психические, физические и иные причины, не позволяющие адекватно оценивать свое состояние и правильно выполнять условия протокола исследования; пациенты, являющиеся сотрудниками исследовательского центра, компании-спонсора, а также членами их семей; участие в клиническом испытании препаратов менее чем за 3 мес до начала исследования; любые состояния и обстоятельства затрудняющие, по мнению исследователя, участие в исследовании; индивидуальная непереносимость мексидола, а также препаратов, содержащих соли янтарной кислоты и витамин В₆; наличие противопоказаний к применению мексидола; отсутствие собственноручно подписанной и датированной пациентом (или же иным незаинтересованным свидетелем при отсутствии физической возможности подписания пациентом) формы информированного согласия.

Критерии исключения: впервые выявленные состояния и/или заболевания, описанные в критериях не включения; впервые выявленная гиперчувствительность к этилметилгидроксипиридина сукцинату; некомплаентность пациента процедурам исследования; желание пациента выйти из исследования/отзыв пациентом информированного согласия; любое состояние пациента, требующее, по обоснованному мнению врача-исследователя, вывода пациента из исследования; нежелательные явления и серьезные нежелательные явления, при развитии которых, по мнению исследователя, дальнейшее участие в исследовании может оказаться пагубным для здоровья или благополучия пациента; отсутствие динамического наблюдения за показателями, указанными в протоколе исследования; выявление факта применения пациентом неразрешенных в данном исследовании препаратов; административные причины, в том числе грубые нарушения протокола, способные повлиять на результаты исследования.

Участники исследования методом простой рандомизации распределялись на две группы. Пациенты 1-й группы получали мексидол в течение 10 дней по 500 мг/сут в/в капельно с последующим приемом таблеток (125 мг) по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 8 нед, пациенты 2-й группы получали плацебо по аналогичной схеме. Продолжительность курса лечения мексидолом составила 66 (10+56) дней, об-

щая продолжительность участия пациента в исследовании составила не менее 67 дней и не более 71 дня. График и содержание визитов представлены в **табл. 1**.

Все пациенты, участвующие в исследовании, получали в полном объеме терапию по поводу ИИ, согласно стандартам оказания медицинской помощи и клиническим рекомендациям. Не разрешалось назначение/применение препаратов и/или биологически активных добавок следующих групп: препаратов, содержащих янтарную кислоту и ее соли (реамберин, ремаксол, цитофлавин); витамина В₆ и/или его производных; антиоксидантов и антигипоксантов; ноотропов.

В исследование был включен 151 пациент (62 мужчины и 89 женщин), из которых рандомизированы 150 пациентов (62 мужчины и 88 женщин) в возрасте от 40 до 79 лет; один пациент выбыл из исследования на этапе скрининга. Из 150 пациентов, допущенных к применению препарата, завершил исследование 141, выбыли досрочно 9. В анализ эффективности включены 124 пациента, завершивших исследование согласно протоколу. Кроме того, анализ эффективности был проведен в субпопуляциях пациентов: в группу больных с сахарным диабетом вошли 24 пациента (11 из 1-й группы и 13 из 2-й), в группу больных, которым была проведена ТЛТ, — 22 пациента (по 11 пациентов из 1-й и 2-й групп). В анализ безопасности включены данные 150 пациентов (62 мужчин и 88 женщин), прошедших клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Группы были сопоставимы по демографическим, клиническим и лабораторным данным (**табл. 2 и 3**).

К первичному критерию оценки эффективности (первичная конечная точка) относились результаты тестирования по модифицированной шкале Рэнкина на момент окончания курса терапии. Ко вторичным критериям оценки эффективности (вторичные конечные точки) относились результаты тестирования на момент окончания курса терапии: шкала инсульта Национального института здоровья, индекс Бартел, скрининговый опросник для определения когнитивных нарушений, набор тестов для оценки лобной дисфункции, шкала депрессии Бека, опросник оценки качества жизни (EQ-5D).

Безопасность лечения оценивали по данным физикального осмотра; общеклинического, биохимического анализов крови, коагулограммы, общего анализа мочи, ЭКГ, частоте и выраженности нежелательных явлений (НЯ).

Статистическую обработку проводили с использованием языка программирования для статистической обработки данных R. Результаты тестирования описаны с помощью среднего арифметического (*M*), стандартного отклонения (*SD*), медианы (*Me*),

Таблица 1. График и содержание визитов

Показатель	Визиты, срок проведения (дни исследования)						
	1-й визит 1-й день	2-й визит 11-й день	3-й визит день окончания стационарного этапа	активный телефон- ный зво- нок	4-й визит 36—42-й день	активный телефон- ный зво- нок	5-й визит 67—71-й день
Неврологический осмотр	X	X	X		X		X
Оценка общего состояния, клиниче- ских симптомов	X	X	X		X		X
Антропометрические измерения	X						X
Подписание пациентом информиро- ванного согласия	X						
Включение пациента в исследование	X						
Тест на беременность	X						
Рандомизация	X						
Сбор информации о сопутствующей терапии	X	X	X	X	X	X	X
ЭКГ	X	X	X		X		X
Клинический анализ крови	X	X	X		X		X
Общий анализ мочи	X		X		X		X
Биохимический анализ крови	X	X	X		X		X
Выдача препарата	X	X			X		
Учет принятого количества препарата и/или оценка комплаентности		X	X	X	X	X	X
Регистрация нежелательных явлений	X	X	X	X	X	X	X
Заполнение ИРК пациента	X	X	X	X	X	X	X
Модифицированная шкала Рэнкина	X	X	X		X		X
Шкала инсульта Национального института здоровья	X	X	X		X		X
Шкала депрессии Бека	X	X			X		X
Скрининговый опросник для опреде- ления когнитивных нарушений	X	X			X		X
Набор тестов для оценки лобной дис- функции	X	X			X		X
Индекс Бартел	X	X	X		X		X
Опросник оценки качества жизни (EQ-5D)	X	X					X

Таблица 2. Исходные демографические и клинико-лабораторные характеристики пациентов ($M \pm SD$)

Характеристика	Все пациенты ($n=150$)		Сахарный диабет ($n=31$)		ТЛТ ($n=24$)	
	1-я группа ($n=75$)	2-я группа ($n=75$)	1-я группа ($n=15$)	2-я группа ($n=16$)	1-я группа ($n=12$)	2-я группа ($n=12$)
Пол, %:						
мужчины	41,3	41,3	46,7	31,3	41,7	41,7
женщины	58,7	58,7	53,3	68,8	58,3	58,3
Возраст, годы	63,9 $\pm$ 10,3	61,5 $\pm$ 8,7	66,1 $\pm$ 9,4	64,1 $\pm$ 8,7	63,5 $\pm$ 14,9	61 $\pm$ 11,6
Рост, см	168,6 $\pm$ 8,7	168,4 $\pm$ 8,6	167,2 $\pm$ 7,6	169,1 $\pm$ 8,8	170,8 $\pm$ 7,6	167,3 $\pm$ 7,6
САД, мм рт.ст.	138,8 $\pm$ 14,3	138,7 $\pm$ 14,8	143,3 $\pm$ 18,7	144,6 $\pm$ 17,4	140,6 $\pm$ 18,6	142,1 $\pm$ 19,2
ДАД, мм рт.ст.	83,6 $\pm$ 7,8	81,6 $\pm$ 8,0	83,6 $\pm$ 7,4	85,2 $\pm$ 8,2	84,7 $\pm$ 10,6	83,2 $\pm$ 10,7
Глюкоза, ммоль/л	6,6 $\pm$ 2,4	6,5 $\pm$ 2,7	10,0 $\pm$ 3,4	9,2 $\pm$ 4,9	6,3 $\pm$ 1,8	5,5 $\pm$ 0,9
Холестерин, моль/л	5,8 $\pm$ 1,2	5,4 $\pm$ 1,2	6,6 $\pm$ 1,5	5,5 $\pm$ 1,3	5,5 $\pm$ 1,0	5,4 $\pm$ 1,2

Примечание. САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; здесь и в табл. 3—7: M — среднее арифметическое; SD — стандартное отклонение; ТЛТ — тромболитическая терапия.

квартилей, минимума (Min), максимума (Max) и коэффициента вариации. Оценка динамики для каждой группы была проведена с помощью критерия

Фридмана. Сравнение значений показателей между группами на каждом визите проведено с помощью непараметрического U -критерия Манна—Уитни,

Таблица 3. Исходные клинические характеристики обследованных пациентов ($M \pm SD$)

Характеристика	Все пациенты ($n=150$)		Сахарный диабет ($n=31$)		ТЛТ ($n=24$)	
	1-я группа ($n=75$)	2-я группа ($n=75$)	1-я группа ($n=15$)	2-я группа ($n=16$)	1-я группа ($n=12$)	2-я группа ($n=12$)
Модифицированная шкала Рэнкина, баллы	3,5±0,5	3,4±0,5	3,5±0,5	3,6±0,6	3,3±0,5	3,7±0,5
Шкала инсульта Национального института здоровья, баллы	6,9±1,8	7,3±2,4	7,2±2,3	6,8±2,0	6,0±1,4	6,7±2,2
Шкала депрессии Бека, баллы	8,2±4,4	9,1±4,6	9,1±4,6	9,2±4,5	7,6±3,1	7,9±3,3
Когнитивно-аффективная субшкала шкалы депрессии Бека, баллы	4,1±2,7	4,5±2,8	4,6±2,7	4,3±2,6	3,3±1,2	3,8±1,9
Субшкала соматических проявлений депрессии шкалы депрессии Бека, баллы	4,2±2,4	4,6±2,4	4,5±2,3	4,9±2,4	4,3±2,5	4,1±2,2
Индекс Бартел, баллы	54,5±18,7	53,7±21,1	48,3±20,2	50,0±21,4	48,3±13,5	47,9±16,2
Набор тестов для оценки лобной дисфункции:	$n=75$	$n=74$				
нормальная функция	26	28	4	6	6	5
умеренная дисфункция	33	28	8	6	4	5
выраженная дисфункция	16	18	3	4	2	2
Скрининговый опросник для определения когнитивных нарушений:						
без выраженных нарушений	61	64	13	13	11	11
выраженные нарушения	14	10	2	3	1	1

сравнение частот — с помощью точного критерия Фишера или критерия равенства частот.

Для количественных критериев рассчитано изменение полученных баллов на момент окончания курса терапии относительно исходного уровня и описано с использованием M и SD , 95% доверительного интервала для разности средних. Сравнение между группами проведено с помощью критерия Манна—Уитни. Результаты тестирования по шкале EQ-5D описаны с помощью частот и процентов.

Сравнение частот показателей между группами на каждом визите проводилось с помощью точного критерия Фишера либо критерия χ^2 Пирсона, оценка изменений результатов тестирования по категориальным шкалам на момент окончания курса терапии относительно исходного уровня — с использованием критериев Мак-Немара или Стюарта—Максвелла.

При анализе параметров безопасности для интервальных (количественных) данных для каждого визита рассчитывались: M , SD , Me , квартили, $\min$, $\max$, коэффициент вариации и 95% доверительный интервал (для нормального распределения данных). После проверки интервальных данных на соответствие нормальному закону распределения (с помощью критерия Шапиро—Уилка) проведена оценка динамики количественных данных с помощью критерия Фридмана или с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). В случае обнаружения в группе пациентов статистически значи-

мых различий в динамике проводилось попарное сравнение данных между визитами в этой группе с помощью непараметрического T -критерия Вилкоксона для зависимых выборок или с помощью t -критерия Стьюдента для связанных совокупностей.

Результаты и обсуждение

Первичный критерий оценки эффективности

В обеих группах отмечалась положительная динамика, которая отразилась в уменьшении средних значений при оценке по модифицированной шкале Рэнкина. При этом на 5-м визите отмечена статистически значимая разница между группами ($p=0,04$): в 1-й группе — $1,1 \pm 0,8$ балла, во 2-й — $1,5 \pm 1,0$ балла. Оценка изменения балла по модифицированной шкале Рэнкина на момент окончания терапии относительно исходного уровня (1—5-й визиты) выявила статистически значимые различия ($p=0,023$) между группами: в 1-й группе — $2,3 \pm 0,7$, во 2-й — $2,0 \pm 0,8$ балла. В 1-й группе отмечалось более выраженное уменьшение среднего арифметического значения балла по модифицированной шкале Рэнкина относительно исходного уровня.

Следует также отметить, что имелось достоверное различие в доле пациентов, достигших восстановления 0—2 балла по данной шкале на момент окончания курса терапии (5-й визит): в 1-й группе этот показатель наблюдали у 59 (96,7%) пациентов, в группе плацебо — у 53 (84,1%) ($p=0,039$).

Таблица 4. Результаты тестирования по шкале инсульта Национального института здоровья

Показатель	1-й визит (1-й день)	2-й визит (11-й день)	4-й визит (36–42-й дни)	5-й визит (67–71-й дни)	p^{**}	p^{***}
1-я группа ($n=61$):						
$M \pm SD$	6,9 $\pm$ 1,8	3,7 $\pm$ 2,3	2,2 $\pm$ 1,5	1,7 $\pm$ 1,4	<0,001	<0,001
Me	6	3	2	1		
нижний—верхний квартиль	6—8	2—5	1—3	1—3		
2-я группа ($n=63$):						
$M \pm SD$	7,2 $\pm$ 2,2	4,0 $\pm$ 2,1	2,7 $\pm$ 1,7	2,2 $\pm$ 1,4	<0,001	<0,001
Me	7	4	3	2		
нижний—верхний квартиль	5—8	3—5	1—4	1—3		
p^*	0,589	0,302	0,126	0,035		

Примечание. p^* — сравнение значений между группами (U -критерий Манна—Уитни); p^{**} — оценка динамики (критерий Фридмана); p^{***} — сравнение значений на момент окончания терапии (5-й визит) относительно исходного уровня (1-й визит) (T -критерий Вилкоксона): здесь и в табл. 6–7: Me — медиана.

Таблица 5. Результаты тестирования по шкале депрессии Бека

Группа	Отсутствие симптомов депрессии, n (%)				p^{**}
	1-й визит	2-й визит	4-й визит	5-й визит	
Все пациенты ($n=124$):					
1-я группа ($n=61$)	42 (68,9)	51 (83,6)	55 (90,2)	57 (93,4)	<0,001
2-я группа ($n=63$)	36 (57,1)	43 (68,3)	51 (81)	54 (85,7)	<0,001
p^*	0,446	0,105	0,247	0,241	
Пациенты с ТЛТ ($n=22$):					
1-я группа ($n=11$)	8 (72,7)	10 (90,9)	11 (100)	11 (100)	0,019
2-я группа ($n=11$)	8 (72,7)	7 (63,6)	8 (72,7)	9 (81,8)	0,544
p^*	1,00	0,311	0,214	0,476	

Примечание. p^* — сравнение частот между группами; p^{**} — оценка динамики частоты встречаемости (критерий χ^2 для проверки наличия линейного тренда).

Вторичные критерии оценки эффективности

При тестировании по шкале инсульта Национального института здоровья в обеих группах была выявлена положительная динамика. На 5-м визите наблюдалась статистически значимая разница между группами терапии по значению суммы баллов: в 1-й группе среднее значение было ниже и составило 1,7 $\pm$ 1,4 балла, во 2-й — 2,2 $\pm$ 1,4 балла ($p=0,035$) (табл. 4). Оценка изменения общего балла по шкале инсульта Национального института здоровья на момент окончания терапии относительно исходного уровня (1—5-й визиты) выявила статистически значимые различия между группами пациентов с сахарным диабетом: в 1-й группе ($n=11$) 5,4 $\pm$ 2,3 балла, во 2-й 4,0 $\pm$ 1,4 балла ($p=0,038$).

При тестировании с использованием индекса Бартел, набора тестов для оценки лобной дисфункции, скринингового опросника для определения когнитивных нарушений у больных отмечалась положительная динамика, статистически значимых различий между группами терапии выявлено не было.

При оценке состояния по шкале депрессии Бека в обеих группах наблюдалось значимое увеличение

числа пациентов с отсутствием симптомов депрессии от 1-го к 5-му визитам ($p<0,001$), аналогичная зависимость выявлена у пациентов с проведенной ТЛТ в 1-й группе ($p=0,019$) (табл. 5).

При оценке состояния по когнитивно-аффективной субшкале шкалы депрессии Бека в обеих группах наблюдалась статистически значимая разница между исходным уровнем и значениями на момент окончания терапии ($p<0,001$). В субпопуляции пациентов с сахарным диабетом статистически значимая ($p=0,014$) разница между исходным и конечными значениями была обнаружена в 1-й группе и отсутствовала во 2-й (табл. 6). Статистически значимая разница между группами была выявлена на 2, 4 и 5-м визитах.

При тестировании по опроснику качества жизни EQ-5D наблюдалась значимая динамика ($p<0,001$) по ходу исследования и статистически значимая разница между значениями на 1-м и 5-м визитах в обеих группах ($p<0,001$). Статистически значимая разница между группами зафиксирована на 2-м и 5-м визитах (табл. 7). Аналогичные результаты получены в субпопуляции пациентов с сахар-

Таблица 6. Результаты тестирования по шкале депрессии Бека (сумма баллов по когнитивно-аффективной субшкале) у пациентов с сахарным диабетом

Показатель	Визит				p^{**}	p^{***}
	1-й	2-й	4-й	5-й		
1-я группа, $n=11$:					0,002	0,014
$M \pm SD$	4,2±2,8	1,8±2,6	1,8±1,3	1,3±1,5		
Me	3	1	1	1		
нижний—верхний квартиль	2,5—6	0,5—2	1—2,5	0—2,5		
2-я группа, $n=13$:					0,225	0,064
$M \pm SD$	4,5±2,7	3,5±2,0	3,9±2,1	2,7±1,7		
Me	4	4	4	2		
нижний—верхний квартиль	2—6	1—5	2—6	2—4		
p^*	0,77	0,028	0,013	0,041		

Примечание. p^* — сравнение значений между группами (U -критерий Манна—Уитни); p^{**} — оценка динамики (критерий Фридмана); p^{***} — сравнение значений на момент окончания терапии (5-й визит) относительно исходного уровня (1-й визит) (T -критерий Вилкоксона).

Таблица 7. Результаты тестирования по опроснику качества жизни EQ-5D

Показатель	Визит			p^{**}	p^{***}
	1-й	2-й	5-й		
Все пациенты ($n=124$)					
1-я группа ($n=61$):				<0,001	<0,001
$M\pm SD$	47,6±17,4	71,6±15,8	83,8±15,5		
Me	50	70	90		
нижний—верхний квартиль	40—60	60—90	80—95		
2-я группа ($n=63$):				<0,001	<0,001
$M\pm SD$	43,8±20,3	64,4±17,6	78,2±17,5		
Me	40	63	80		
нижний—верхний квартиль	30—50	50—77,5	70—90		
p^*	0,13	0,019	0,044		
Пациенты с сахарным диабетом ($n=24$)					
1-я группа ($n=11$):				<0,001	0,004
$M\pm SD$	45,5±18	75,8±14,3	89±9,4		
Me	50	74	90		
нижний—верхний квартиль	27,5—55	70—85	80—99		
2-я группа ($n=13$):				0,001	0,005
$M\pm SD$	37,7±14	60,2±18,3	72,3±21,8		
Me	35	60	80		
нижний—верхний квартиль	30—40	50—75	65—85		
p^*	0.305	0.055	0.043		

Примечание. p^* — сравнение значений между группами (U -критерий Манна—Уитни); p^{**} — оценка динамики (критерий Фридмана); p^{***} — сравнение значений на момент окончания терапии (5-й визит) относительно исходного уровня (1-й визит) (T -критерий Вилкоксона).

ным диабетом, у которых определялись значимая динамика по ходу исследования и достоверные различия между значениями на 1-м и 5-м визитах ($p=0,004$ для 1-й группы; $p=0,005$ для 2-й). Значимая разница между группами выявлена на 5-м визите (см. табл. 7).

При раздельном анализе функций по опроснику EQ-5D (шкала сферы здоровья «передвижение») в обеих группах терапии выявили значимую ($p<0,001$) линейную зависимость в сторону увеличения числа пациентов с отсутствием проблем с передвижением, а также статистически значимую

разницу между группами на 2-м ($p=0,011$) и 5-м визитах ($p=0,022$) (табл. 8). Установлено, что 53 (86,9%) пациента 1-й группы отмечали, что у них не возникает никаких проблем с передвижением; 48 (78,7%) отмечали, что у них не возникает проблем с самообслуживанием; 43 (70,5%) пациента считали, что у них нет проблем с выполнением повседневных дел (работа, учеба, домашние дела, семейные обязанности, проведение досуга); 52 (85,2%) пациента не чувствовали боли и дискомфорта; 54 (88,5%) пациента не испытывали тревоги и депрессии.

Таблица 8. Результаты тестирования по опроснику EQ-5D (оценка по субшкале сферы здоровья «передвижение», баллы)

Оценка по субшкалам опросника EQ-5D	Частота, <i>n</i> (%)		
	1-й визит	2-й визит	5-й визит
1-я группа (<i>n</i> =61)			
У меня нет проблем с передвижением в пространстве	8 (13,1)	34 (55,7)	53 (86,9)
У меня есть некоторые проблемы с передвижением в пространстве	42 (68,9)	27 (44,3)	8 (13,1)
Я прикован к кровати	11 (18)	0	0
2-я группа (<i>n</i> =63)			
У меня нет проблем с передвижением в пространстве	4 (6,3)	20 (31,7)	43 (68,3)
У меня есть некоторые проблемы с передвижением в пространстве	42 (66,7)	42 (66,7)	19 (30,2)
Я прикован к кровати	17 (27)	1 (1,6)	1 (1,6)
Критерий (точный критерий Фишера/критерий χ^2 Пирсона, <i>p</i>)	0,297	0,011	0,022

Примечание. *p* — сравнение значений между группами. Оценка динамики частоты встречаемости (критерий χ^2 для проверки наличия линейного тренда $p < 0,001$).

Таблица 9. Нежелательные явления, не отвечающие критериям серьезности

НЯ	1-я группа (<i>n</i> =75)		2-я группа (<i>n</i> =75)	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Со стороны обмена веществ:				
обострение подагры	1	1,33	2	2,67
дислипидемия	1	1,33%	0	0
увеличение печеночных ферментов	1	1,33	0	0
сахарный диабет 2-го типа	0	0	1	1,33
Со стороны ЦНС:				
эпизод спутанности сознания	1	1,33	0	0
головная боль	1	1,33	2	2,67
периодическое головокружение	0	0	1	1,33
Со стороны опорно-двигательного аппарата:				
люмбалгия	1	1,33	4	5,33
боль в коленных суставах	1	1,33	0	0
Со стороны сердечно-сосудистой системы:				
повышение артериального давления	1	1,33	0	0
персистирующая форма фибрилляции предсердий	1	1,33	0	0
гипертонический криз	1	1,33	1	1,33
синусовая брадикардия	0	0	1	1,33
Со стороны желудочно-кишечного тракта и пищеварительной системы:				
эритематозная гастропатия	1	1,33	0	0
Со стороны почек и мочевыводящей системы:				
инфекция мочевыводящих путей	1	1,33	0	0
обострение хронического цистита	1	1,33	0	0
обострение хронического пиелонефрита	0	0	1	1,33
Со стороны органов зрения:				
катаракта	1	1,33	0	0
ангиопатия сетчатки обоих глаз	1	1,33	0	0
Со стороны органов слуха и равновесия:				
нейросенсорная тугоухость	0	0	1	1,33
Прочие НЯ:				
ангиолипома	1	1,33	0	0
аллергический ринит	1	1,33	0	0
абсцесс передней брюшной стенки	1	1,33	0	0
закрытый перелом 8—9 ребер слева	1	1,33	0	0
ушиб правой половины грудной клетки и правой поясничной области	1	1,33	0	0
ОРВИ	1	1,33	1	1,33
носовое кровотечение	0	0	1	1,33

Примечание. *p* — средние значения между группами (точный критерий Фишера) $> 0,05$.

Оценка безопасности

Переносимость терапии мексидолом и плацебо расценена как удовлетворительная; зарегистрировано 41 нежелательное явление (НЯ) у 32 пациентов. Отмечено 37 случаев НЯ у 28 больных (табл. 9) и 4 случая серьезных НЯ (СНЯ).

В большинстве зарегистрированных НЯ связь с исследуемыми препаратами определена как отсутствующая, в 3 случаях — как возможная. Эти отклонения носили случайный характер и могли развиваться, в том числе на фоне основного и сопутствующих заболеваний. У 4 пациентов было зарегистрировано 4 СНЯ: 1 — в 1-й группе, 3 — во 2-й. Во 2-й группе СНЯ включали: повторный тяжелый ИИ; геморрагический инсульт тяжелой степени; острый холецистит. В 1-й группе зарегистрирован повторный инсульт тяжелой степени. Во всех случаях связь с исследуемой терапией отсутствовала. Все 4 пациента, у которых были зарегистрированы СНЯ, были исключены из исследования, исследуемая терапия была отменена. Летальных исходов не зарегистрировано.

Достоверных различий по частоте выявления НЯ/СНЯ у пациентов обеих групп выявлено не было. Полученные данные свидетельствуют о сопоставимом профиле безопасности препарата мексидол (раствор для в/в и в/м введения и таблетки, покрытые оболочкой) и плацебо при применении у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ИИ.

Выводы

Эффективность и безопасность длительной последовательной терапии мексидолом в сравнении с плацебо была оценена в ходе клинического исследования у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ИИ. При терапии мексидолом показано достоверное уменьшение симптомов и функциональных нарушений. В ходе терапии мексидолом отмечалось достоверно более

выраженное по сравнению с плацебо улучшение жизнедеятельности, измеренное по модифицированной шкале Рэнкина. На момент окончания терапии уровень жизнедеятельности был достоверно выше в группе терапии мексидолом. Восстановление, соответствующее 0—2 баллам по модифицированной шкале Рэнкина, отмечалось у 96,7% пациентов в группе мексидола и у 84,1% в группе плацебо ($p=0,039$).

На момент окончания терапии неврологический дефицит был достоверно ниже в группе терапии мексидолом при тестировании по шкале инсульта Национального института здоровья по сравнению с плацебо. Положительное воздействие терапии мексидолом отмечено у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом.

Терапия мексидолом способствовала достоверному улучшению качества жизни, уже начиная со 2-го визита. Подавляющее большинство пациентов в группе терапии мексидолом отмечали, что у них не возникает никаких проблем с передвижением, самообслуживанием, выполнением повседневных дел, не испытывали боли и дискомфорта, тревоги и депрессии.

В субпопуляции пациентов с сахарным диабетом в группе терапии мексидолом качество жизни было достоверно выше к моменту окончания терапии.

Доказана безопасность длительной последовательной терапии мексидолом у пациентов с ИИ в остром и раннем восстановительном периодах. Результаты исследования свидетельствуют, что мексидол в режиме последовательной терапии обладает благоприятным профилем переносимости и безопасности. Рекомендовано включение препарата мексидол в терапию пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ИИ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Сковрцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003;103(8):4-9.
2. Гусев Е.И., Сковрцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. I. Первичная нейропротекция. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2002;102:5:3-7.
3. Новикова Л.Б., Шарафутдинова Л.Р., Шарапова К.М. Применение Мексидола в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113:9-1:83-85.
4. Шулькин А.В. Влияние Мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов *in vitro*. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112:2:35-39.
5. Стаховская Л.В., Котова С.В. *Инсульт: руководство для врачей*. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2013;400.
6. Громова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С., Федотова Л.Э., Семенов В.А. Сравнительный хемореактивный анализ мексидола. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2016;4:19-30.
7. Сковрцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р., Бодыхов М.К., Кичук И.В., Гудкова Ю.В., Солдатенкова Т.Д., Кондрашева Т.Т., Калинина Е.В., Новикова М.Д., Кербиков О.Б. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности лекарственного препарата Мексидол в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106:18:47-54.
8. 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;115:2-1:71-74.

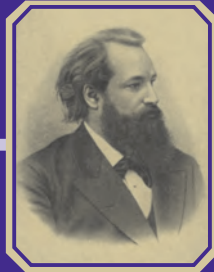
9. Чефранова Ж.Ю., Макотрова Т.А., Удачин В.А., Колединцева Е.В. Оценка эффективности применения Мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2012;112:4:49-52.
10. Ковальчук В.В. Влияние Мексидола на неврологический дефицит, социально-бытовую адаптацию и синдромы неглекта и «отталкивания» у пациентов после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111:12(2):52-57.
11. Шевченко Л.А., Кривошеев Р.В., Евдокимов В.А. К вопросу о терапевтической эффективности применения Мексидола в комплексном лечении больных, страдающих мозговыми инсультами. *Международный неврологический журнал*. 2006;2(6):88-92.
12. Воронина Т.А. Отечественный препарат нового поколения Мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение. Методические рекомендации НИИ фармакологии РАМН. М. 2003.
13. Спасенников Б.А. Применение Мексидола в терапии церебрального инсульта. *Медицинские науки*. 2017;58:1-16.
14. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Юрченко Ф.В. Мексидол в реабилитации больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт. *Фарматека*. 2009;15:105-108.

ISSN 1997-7298 (Print)
ISSN 2309-4729 (Online)

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 119



09'2019

Научно-практический журнал

Е.И. ЧУКАНОВА, А.С. ЧУКАНОВА

**Эффективность и безопасность
препарата Мексидол ФОРТЕ 250
в рамках последовательной
терапии у пациентов
с хронической ишемией мозга**

МЕДИА  СФЕРА

Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга

© Е.И. ЧУКАНОВА, А.С. ЧУКАНОВА

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

Резюме

Цель исследования. Изучение эффективности и безопасности терапии лекарственным препаратом (ЛП) Мексидол, используемым внутривенно капельно (500 мг 1 раз в день) в виде инфузий в течение 14 дней, с последующим приемом перорально ЛП Мексидол ФОРТЕ 250 в дозе 250 мг (1 таблетка) 3 раза в день в течение 60 дней у больных с хронической ишемией мозга на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза.

Материал и методы. В открытую наблюдательную программу включены 60 пациентов с установленным диагнозом хронической ишемии мозга, подтвержденным нейровизуализационными методами исследования.

Результаты и заключение. Результаты исследования показали высокую эффективность и безопасность последовательной терапии (инъекции и затем прием таблетированной формы ЛП Мексидол ФОРТЕ 250). На фоне лечения отмечены улучшение эмоционального и когнитивного статуса, уменьшение двигательных нарушений, а также выраженности субъективных проявлений. Показана высокая приверженность пациентов к проводимой терапии.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, артериальная гипертензия, атеросклероз, этилметилгидроксипиридина сукцинат, мексидол, когнитивные нарушения.

Сведения об авторах:

Чуканова Елена Игоревна — e-mail: chukanova-elena@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-32919615>

Чуканова Анна Сергеевна — e-mail: chukanova.anna@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0940-782X>

Автор, ответственный за переписку: Чуканова
Елена Игоревна — e-mail: chukanova-elena@yandex.ru

Corresponding author: Chukanova E.I. —
e-mail: chukanova-elena@yandex.ru

Как цитировать:

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):1-15. <https://doi.org/10.17116/jnevro20191190911>

Efficacy and safety of the drug mexidol FORTE 250 as part of sequential therapy in patients with chronic ischemia of the brain

© E.I. CHUKANOVA, A.S. CHUKANOVA

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To study the efficacy and safety of mexidol dripped intravenously (500 mg once a day) in the form of infusions for 14 days, followed by oral administration of mexidol FORTE 250 at a dose of 250 mg (1 tablet) 3 times a day for 60 days, in treatment of chronic brain ischemia in patients with hypertension and atherosclerosis.

Material and methods. The open observation program included 60 patients with an established diagnosis of chronic brain ischemia confirmed by neuroimaging methods.

Results and conclusion. The results of the study show the high efficacy and safety of sequential therapy (injections followed by tablets of mexidol FORTE 250). The treatment improves emotional and cognitive status, decreases motor disorders and severity of subjective manifestations. High adherence of patients to the therapy is shown.

Keywords: chronic cerebrovascular disease, arterial hypertension, atherosclerosis, ethylmethylhydroxypyridine succinate, mexidol, cognitive impairment.

Information about the authors:

Chukanova E.I. — e-mail: chukanova-elena@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-32919615>
Chukanova A.S. — e-mail: chukanova.anna@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0940-782X>

To cite this article:

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. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(9):1-15. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20191190911>

В России насчитывается не менее 1,5 млн человек, страдающих хроническими формами цереброваскулярных заболеваний, поэтому актуальность решения этой проблемы в нашей стране можно определить как чрезвычайную, требующую концентрации усилий специалистов разного профиля [1, 2].

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) — хроническая прогрессирующая форма цереброваскулярной недостаточности, связанная с мелкоочаговым или диффузным поражением головного мозга и проявляющаяся комплексом неврологических и нейропсихологических расстройств [3].

Формирование и прогрессирование цереброваскулярной недостаточности носит, как правило, многофакторный характер, а у больных старших возрастных групп имеется связь и с собственно инволюционными изменениями мозговой ткани. Как правило, у одного пациента сочетается несколько факторов риска, при этом ни один из них не может целиком объяснить ни выраженность неврологических нарушений, ни характер течения заболевания, что подтверждает сложность механизмов возникновения и прогрессирования как острой, так и хронической сосудистой мозговой недостаточности [4].

Развитие морфофункциональных изменений при ХИМ обусловлено недостаточностью мозгового кровообращения в относительно стабильной форме или в виде повторных кратковременных эпизодов дисциркуляции, которые протекают бессимптомно или проявляются клинически. Степень структурных изменений мозга при дисциркуляции может колебаться от изменений в отдельных нейронах, глиоцитах и волокнах белого вещества до инфарктов различной величины и локализации, что в итоге проявляется очаговыми изменениями головного мозга, диффузными изменениями белого вещества и церебральной атрофией.

При ишемии (как острой, так и хронической) происходит резкое усиление окислительных процессов, что в сочетании с недостаточностью системы антиоксидантной защиты приводит к окислительному стрессу. При снижении мозгового кровотока и развитии церебральной ишемии основным источником интермедиаторов O_2 являются нарушенные процессы митохондриального окислительного фосфорилирования. Нарушение функций митохондрий и их деструкция являются одной из причин развития окислительного стресса. Окислительный стресс — процесс образования «активных форм кислорода» — супероксидов и перекиси водорода, окислителей, разрушающих клеточное содержимое, включая ДНК [4—6].

Формирование любого очага ишемического повреждения сопровождается синтезом и секрецией широкого спектра регуляторных пептидов, направленной миграцией воспалительных клеток, активацией разнообразных сигнальных молекул. Начальными звеньями патологической цепи, формирующейся на фоне различных факторов риска, являются развитие первичного системного гуморального ответа («цитокинового ответа») и в последующем развитие эндотелиальной дисфункции, приводящей к нарушениям целостности ге-

матознцфалического барьера [7]. Эндотелиальная дисфункция, обусловленная нарушениями клеточного энергометаболизма, определяет до 70% осложнений, возникающих у пациентов с теми или иными факторами риска. Клинической реализацией этого процесса является развитие микро- и макроангиопатий. Окислительный стресс является предтечей развития «клеточной смерти» (апоптоза), при этом он активизирует нейротрофины, которые входят в систему защитных процессов нервной системы и приводят к включению процессов нейропластичности [6].

Проявления ХИМ зависят от тяжести и/или распространенности процесса и включают в себя наличие астенических, когнитивных, психоневрологических и очаговых неврологических расстройств. Самым ранним и наиболее распространенным клиническим симптомом заболевания является нарушение когнитивных функций. Уже на самых ранних стадиях ХИМ у 85—90% пациентов выявляются нарушения различной степени выраженности. Когнитивный дефицит, в данном случае «сосудистые когнитивные расстройства», — симптом заболевания, развивающийся одним из первых, почти всегда сочетается с эмоциональными расстройствами и в последующем, на более позднем этапе формирования ХИМ, достигает уровня деменции. На поздних стадиях ХИМ также присоединяются двигательные нарушения, представленные лобной (подкорковой) дисбазией (апраксия ходьбы), постуральной неустойчивостью, иногда выявляются мозжечковый синдром и симптомы пирамидной недостаточности.

Приоритетным направлением патогенетической терапии является лечение, направленное на устранение факторов риска развития любой сосудистой патологии (гипотензивная, антитромботическая и гиполлипидемическая терапия, нормализация уровня глюкозы крови). Однако для прерывания протекающего в головном мозге «ишемического каскада», возникающего в ответ на развитие хронической гипоксии, необходимо назначение антиоксидантов, нейрометаболических и нейропротективных препаратов. В клинической практике реализация многокомпонентной коррекции факторов риска с назначением препаратов, влияющих на энергообмен, и лекарственных средств с нейропротективной и нейрорегенерационной активностью затруднительна. В среднем более 50% пациентов не соблюдают режим терапии, что приводит к снижению эффективности лечения и увеличению встречаемости нежелательных побочных эффектов. Одним из вариантов терапевтических стратегий, увеличивающих комплаентность у пациентов с уменьшением риска развития нежелательных явлений (НЯ), может быть применение лекарственных препаратов с мультимодальной и модулирующей направленностью. Обоснованием для мультимодальной фармакотерапии являются мультифакторная этиология и патогенез ХИМ, требующие лечения соматической патологии, а также возможность неблагоприятных лекарственных взаимодействий при полипрагмазии и изменения фармакокинетики препаратов в пожилом возрасте [8, 9].

Приоритетным направлением мультимодальной фармакотерапии ХИМ признано воздействие на энергетический обмен нейронов и улучшение мозгового кровообращения [10—14].

С позиций мультимодальной терапии представляет интерес этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЛП Мексидол и ЛП Мексидол ФОРТЕ 250), занимающий особое положение, поскольку, модулируя разные звенья свободнорадикальных процессов в биомембранах и внутри клетки, данное лекарственное средство не проявляет свойств прооксидантов, что при определенных условиях характерно для многих других антиоксидантов [5, 8, 10—12]. Обладая антиоксидантной, нейротрофической и антигипоксантной активностью, а также гипогликемическим, антиагрегантным и цереброваскулярным эффектами, препарат объединяет свойства сразу нескольких групп лекарственных средств, используемых для патогенетической коррекции ХИМ. Структурные особенности активной молекулы определяют не только антиоксидантные и мембранопротекторные эффекты препарата, но и активацию энергообмена в нейроне с прямым воздействием на дыхательную цепь и ее восстановлением в условиях гипоксии/ишемии [8, 9, 11, 13]. Этилметилгидроксипиридина сукцинат не только реализует антиоксидантные и антигипоксантные свойства в зоне ишемии, но также снижает выраженность эндотелиальной дисфункции и нормализует реологические свойства крови за счет увеличения соотношения простациклин/тромбоксан А₂, торможения синтеза лейкотриенов и снижения АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, активирует иммунную систему организма [9, 13].

Благодаря многофакторному механизму действия и широкому спектру фармакологических эффектов (церебропротективный, антиоксидантный, противогипоксический, транквилизирующий, антистрессорный, ноотропный, вегетотропный, противосудорожный), а также положительному влиянию на кровоснабжение головного мозга, улучшению реологических и гемокоагуляционных свойств крови и активации иммунной системы ЛП Мексидол нашел широкое применение в терапии острой и хронической ишемии. Обзор научных публикаций показал, что применение ЛП Мексидол в популяции пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью позволяет добиться более быстрого и стойкого регресса основных клинических проявлений ХИМ [8—22].

В проведенных исследованиях доказано, что применение ЛП Мексидол у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями приводит к улучшению состояния пациентов и уменьшению выраженности наиболее часто встречающихся клинических проявлений данной патологии, таких как астенический синдром, психоэмоциональные расстройства и вестибулоатактические нарушения. Мексидол оказывает выраженное положительное влияние на неврологический статус, когнитивные функции и функциональное состояние мозга [13, 14, 17, 23, 24].

По данным разных авторов, суммарно положительную динамику на фоне лечения ЛП Мексидол регистрировали у 66,9—95,7% участников исследований по сравнению с лечением группы контроля, в которой данный показатель равнялся 54,8—65%, при этом была подтверждена безопасность его применения [12, 15, 17, 18].

В настоящее время после проведения ряда исследований рекомендована новая схема лечения ЛП Мексидол в увеличенных терапевтических дозах: 500—1000 мг внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 14 дней с переходом на пероральный прием 500—750 мг препарата в течение 60 дней [19, 23].

В 2015 г. было завершено клиническое исследование эффективности и безопасности ЛП Мексидол в новых терапевтических дозах у пациентов с ХИМ. Мексидол назначали в дозе 500 мг внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 14 дней с переходом на пероральный прием 500 мг препарата — 250 мг 2 раза в сутки на протяжении 60 дней. Результаты этого исследования достоверно свидетельствовали о клинической эффективности и безопасности ЛП Мексидол при лечении больных с ХИМ. Препарат оказывал выраженное влияние на регресс психоэмоциональных нарушений и двигательных расстройств, а также улучшал качество жизни пациентов с ХИМ [19]. Результаты проведенного в 2016 г. исследования эффективности и безопасности применения ЛП Мексидол у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в новых рекомендуемых схемах лечения также подтвердили его эффективность и безопасность [23].

Таким образом, основными преимуществами ЛП Мексидол являются многофакторность его воздействия (нейропротективное и мембраностабилизирующее действие, активизация нейропластичности, гипополипидемический, гипотензивный эффекты, дополнительный вектор воздействия на сопутствующую кардиоваскулярную и метаболическую патологию), простота схемы лечения, что способствует его широкому использованию. Сложность одновременного приема нескольких препаратов и рост затрат на их приобретение могут существенно снижать приверженность пациента лечению, поэтому весьма желательно использование лекарственных средств, в частности ЛП Мексидол, с мультимодальным воздействием. Использование ЛП Мексидол, имеющего множество эффектов, в значительной степени снижает стоимость лечения, позволяя пациенту длительное время соблюдать назначения врача и избегать последствий полипрагмазии [25].

В подтверждение эффективности и безопасности новой схемы назначения парентеральной формы ЛП Мексидол и таблетированной формы ЛП Мексидол ФОРТЕ 250 была проведена наблюдательная программа «Изучение эффективности и безопасности последовательного применения лекарственного препарата Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 у больных с ХИМ на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза».

Цель работы — изучение эффективности и безопасности терапии ЛП Мексидол, используемым внутривенно капельно (500 мг 1 раз в день) в виде

инфузий в течение 14 дней, с последующим приемом перорально ЛП Мексидол ФОРТЕ 250 в дозе 250 мг (1 таблетка) 3 раза в день в течение 60 дней у больных с ХИМ на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза.

Задачами исследования были оценка эффективности ЛП Мексидол и ЛП Мексидол ФОРТЕ 250 в составе комплексной терапии у больных ХИМ на фоне стандартной терапии в течение 74 дней при последовательном внутривенном и пероральном введении в сравнении с пациентами группы контроля; оценка безопасности ЛП Мексидол и ЛП Мексидол ФОРТЕ 250 в составе комплексной терапии у больных ХИМ на фоне стандартной терапии в течение 74 дней при последовательном внутривенном и пероральном введении в сравнении с контролем; изучение влияния курсового парентерального и перорального приема этих препаратов на динамику неврологических и психоневрологических проявлений ХИМ в сравнении с группой контроля.

Материал и методы

В исследование были включены 60 пациентов с ХИМ, находившихся на амбулаторном лечении.

Критериями включения в исследование были возраст больных от 45 до 75 лет, установленный диагноз ХИМ, соответствующий критериям МКБ-10 и верифицированный методами нейровизуализации (МРТ); стабильное течение заболевания не менее 1 мес до скрининга; наличие у пациентов сочетания артериальной гипертензии, атеросклероза; отсутствие лекарственной терапии препаратами вазоактивного, ноотропного, нейротрофического, нейрорегенерационного и антиоксидантного действия, в том числе с действующим веществом этилметилгидроксипиридина сукцинат, за 3 мес до включения в исследование.

Все пациенты получали базовую (сопутствующую) терапию, включающую препараты, действие которых направлено на достижение полной коррекции имеющихся у них факторов риска (гипотензивные, кардиальные, антитромботические препараты по показаниям). При наборе пациентов в исследование применен метод рандомизации. Исследование проведено открытым методом.

Основную группу составили 30 пациентов (10 мужчин и 20 женщин), получавших ЛП Мексидол по новой рекомендуемой схеме лечения: внутривенно капельно (500 мг 1 раз в день) в виде инфузий в течение 14 дней, последующий прием ЛП Мексидол ФОРТЕ 250 перорально в дозе 250 мг (1 таблетка) 3 раза в день в течение 60 дней.

Контрольную группу составили 30 пациентов (11 мужчин и 19 женщин), сопоставимых по возрасту, факторам риска и степени выраженности неврологических проявлений.

Неврологический статус пациентов фиксировали на момент включения в исследование (1-й визит) и повторно на 14-е (2-й визит) и 74-е (3-й визит)

сутки наблюдения. Для оценки неврологического статуса применяли следующие шкалы: модифицированный опросник субъективных неврологических симптомов (OCHC), шкалу астении MFI-20, шкалу тревоги и депрессии Гамильтона (HADS), Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCa), шкалу оценки двигательной активности у пожилых (M. Tinetti) [26], шкалу общего впечатления (CGI), фиксировали оценку проводимой терапии пациентами и врачами, а также оценку данных объективных методов обследования (артериальное давление — АД, частота сердечных сокращений — ЧСС, лабораторные показатели и др.). Обязательными были фиксирование и анализ возникших нежелательных явлений.

Результаты исследования обрабатывали с помощью компьютерных программ SPSS и Statistica. Достоверность различий принимали при $p < 0,05$ (доверительный интервал — ДИ — 95%).

Результаты

Полный курс терапии (74 дня) завершили все пациенты, включенные в исследование.

В основной группе 10 (33,3%) пациентов имели артериальную гипертонию с длительностью течения $7,5 \pm 2,7$ года. Тяжелая и умеренная формы течения отмечены у 6 (20%) пациентов. Атеросклеротическое повреждение сосудов мозга было диагностировано у 7 (23,3%) пациентов, сочетание атеросклероза и артериальной гипертонии — у 13 (43,3%) больных. Изолированные гемодинамически значимые стенозы магистральных артерий головы имели 4 (13,3%) пациента, вовлеченность в атеросклеротический процесс магистральных и интракраниальных сосудов мозга отмечена у 3 (10%) пациентов. У 5 (16,7%) пациентов выявлено сочетание атеросклеротического поражения сосудов мозга и сосудов сердца. Вовлеченность трех сосудистых систем (мозга, сердца и нижних конечностей) наблюдали у 1 (3,3%) пациента.

В начале исследования (1-й визит) пациенты основной и контрольной групп имели сопоставимую выраженность неврологических симптомов. У всех пациентов преобладали астенические жалобы — 54 (90%) больных, психоэмоциональные симптомы — 47 (78,3%), негрубые вестибулокоординаторные нарушения — 41 (68,3%). У пациентов как основной, так и контрольной группы также определялась легкая пирамидная симптоматика (в виде оживления и асимметрии сухожильных рефлексов, наличия аксиальных рефлексов, выявления легких парезов конечностей) — 12 (20%) пациентов.

На фоне парентерального лечения ЛП Мексидол и перорального приема ЛП Мексидол ФОРТЕ 250 по модифицированному опроснику субъективных неврологических расстройств прослежено положительное влияние проводимой терапии на протяжении всего периода наблюдения. Так, уже на 14-е сутки наблюдения отмечено существенное снижение баллов по сравнению

с балльной оценкой пациентов основной группы на 1-м визите ($p<0,01$) и балльной оценкой у пациентов группы контроля ($p<0,05$). При сравнении показателей на 3-м визите (74-е сутки) динамика показателей шкалы ОШНС у пациентов основной группы была статистически достоверно лучше, чем у пациентов контрольной группы. Обращает на себя внимание то, что у пациентов контрольной группы наблюдающаяся положительная динамика в начале лечения (14-е сутки) в последующем, на 74-й день наблюдения, не отмечена (табл. 1).

По основным используемым психоэмоциональным шкалам — МоСА, HADS на фоне парентерального лечения ЛП Мексидол и перорального приема ЛП Мексидол ФОРТЕ 250 через 74 дня от начала лечения была отмечена достоверная положительная динамика состояния пациентов — достоверно уменьшилась выраженность когнитивных и аффективных нарушений. Оценка когнитивных функций по шкале МоСА увеличилась в среднем на 3,3 балла (14% от исходного уровня), при этом максимальная динамика отмечена в отношении зрительно-конструктивных навыков (прирост на 19%), внимания (на 18%) и памяти (на 25%).

Наиболее значимое улучшение достигнуто по шкале HADS. На этапе включения в программу медиана балла по HADS соста-

Таблица 1. Динамика показателей по ОШНС (в баллах)
Table 1. Dynamics of indicators of a point assessment on the subjective questionnaire of neurological disorders (With ONR)

Показатель	1-е сутки		14-е сутки		74-е сутки	
	основная группа	контроль	основная группа	контроль	основная группа	контроль
Головокружение	5,00 (3,00; 7,00)	5,50 (4,00; 6,00)	3,00 (1,75; 4,25)	4,00 (2,00; 4,75)	1,50 (0,75; 3,00)	3,00 (2,00; 6,00)
Шаткость походки	4,00 (1,00; 6,25)	5,00 (4,00; 7,00)	3,50 (0; 4,25)	4,00 (2,00; 5,00)	1,00 (0; 2,00)	3,00 (2,00; 5,25)
Шум в ушах	3,50 (1,00; 6,25)	5,00 (3,00; 6,00)	2,50 (1,00; 4,25)	3,00 (2,00; 4,00)	1,00 (0; 2,00)	3,00 (1,75; 4,00)
Головная боль	5,00 (3,75; 7,00)	5,00 (3,00; 5,75)	3,00 (1,75; 5,00)	3,00 (2,00; 4,00)	2,00 (1,00; 2,25)	3,00 (2,00; 4,00)
Утомляемость	6,00 (4,00; 8,00)	6,00 (4,25; 7,00)	4,00 (2,00; 5,00)	4,00 (2,00; 5,75)	2,00 (1,00; 4,00)	3,00 (2,00; 4,00)

вила 15,00 (10,50; 21,00), по подшкале тревоги — 8,00 (5,00; 11,00), что соответствовало субклинически выраженной тревоге, а по подшкале депрессии — 7,00 (5,00; 10,00), что является верхней границей отсутствия депрессии. На фоне проводимого лечения уже ко 2-му визиту отмечена статистически значимая нормализация эмоционального состояния — общий балл по шкале HADS был 12 (9,00; 15,00), по подшкале тревоги — 6,00 (4,00; 8,00), по подшкале депрессии — 6,00 (4,00; 7,50). К окончанию наблюдения динамика была еще более отчетливой — общий балл 10,00 (7,50; 12,00); соответственно по подшкале тревоги — 5,00 (3,00; 6,00), депрессии — 5,00 (3,00; 7,00). Данные показатели отражали статистически достоверную положительную разницу по сравнению с динамикой пациентов в группе контроля ($p < 0,01$). При анализе связей исследуемых показателей по выраженности эмоциональных нарушений с балльной оценкой по субъективному опроснику неврологических расстройств выявлена сильная прямая корреляционная зависимость ($r = 0,476$ и $r = 0,400$).

На момент включения в исследование выраженность астении в основной группе пациентов по шкале MFI-20 составляла 66,00 балла (58,00; 73,00) при максимально возможной оценке 100 баллов и минимально возможной 20 баллов, что соответствовало выраженной астении. К 14-му дню наблюдения отмечено статистически значимое улучшение показателей ($p < 0,01$) — 59,00 (49,00; 64,00) балла. Такая же тенденция сохранялась и к 3-му визиту ($p < 0,01$) — 45,00 (34,00; 57,00), при этом чем выше был уровень астении, тем выше был уровень тревоги и депрессии (прямая корреляционная зависимость по общему баллу шкалы MFI-20 составила $r = 0,618$; по подшкале тревоги — $r = 0,605$ и подшкале депрессии — $r = 0,618$).

При оценке показателей двигательной активности (устойчивость и походка) по шкале Тинетти установлено, что на момент включения в исследование у пациентов основной группы средний балл составлял $25,9 \pm 1,9$. В дальнейшем (2-й визит) данный показатель имел тенденцию к нарастанию на 7,3 балла и составил $33,2 \pm 2,4$, а на 3-м визите (74-й день наблюдения) достиг $38,7 \pm 2,1$ балла. В группе контроля динамика балльной оценки по шкале двигательной активности Тинетти была незначительной и составила $25,5 \pm 1,8$; $26,2 \pm 1,9$ и $25,2 \pm 2,3$ балла соответственно. Статистические различия основной и контрольной групп были достоверны на 2-м визите — $p < 0,05$, а на 3-м визите (74-й день наблюдения) — $p < 0,01$ (табл. 2).

Показатели шкалы CGI у пациентов на 74-й день лечения ЛП Мексидол и ЛП Мексидол ФОРТЕ 250 в увеличенных терапевтических дозах по новой схеме были выражены следующими результатами: «отлично» — 43,3% пациентов, «хорошо» — 46,7%, «удовлетворительно» — 10%, «без динамики» — 0%, «ухудшение» — 0%. Положительная оценка терапии ЛП Мексидол была дана врачами-исследователями в 93,3% случаев. В группе контроля аналогичный показатель составил 36,7%.

Безопасность проводимой терапии оценивали с учетом влияния на сердечно-сосудистую систему и риска НЯ. Возникновения отрицательного вли-

Таблица 2. Динамика балльной оценки шкалы Тинетти с ХИМ на фоне лечения ЛП Мексидол**Table 2.** The dynamics of the scoring scale Tinetti of the chronic brain ischemia in the treatment with Mexidol

Группа	1-й визит (до начала лечения)	2-й визит (14-е сутки)	3-й визит (74-е сутки)
Основная	25,9±1,9	33,2±2,4*	38,7±2,1**
Контроль	25,5±1,8	26,2±1,9	25,2±2,3

Примечание. * — $p < 0,05$ — достоверное различие между балльной оценкой до начала лечения и на 2-м визите; ** — $p < 0,01$ — достоверное различие между балльной оценкой до начала лечения и на 3-м визите.

Note. * — $p < 0.05$ significant difference between the score before treatment and on the 2nd visit 2; ** — $p < 0.01$ significant difference between pre-treatment score and 3rd visit 3.

яния препарата на сердечно-сосудистую систему выявлено не было, более того, у пациентов, составивших основную группу, было зарегистрировано снижение уровня общего холестерина на 9,7% от исходного уровня и индекса атерогенности на 6,5%.

У 1 (3,3%) пациента на фоне парентерального лечения ЛП Мексидол и перорального приема ЛП Мексидол ФОРТЕ 250 были зафиксированы возникновение дискомфорта в эпигастральной области, ощущение тошноты и расстройство стула. Данный побочный эффект не зависел от соотношения приема препарата и пищи и регрессировал в течение 3 дней без приема дополнительных препаратов.

При применении исследуемого препарата не зафиксировано нежелательных лекарственных взаимодействий ЛП Мексидол (парентеральный и пероральный прием) с другими препаратами (антигипертензивные, антитромботические, гиполипидемические), входившими в состав базисной терапии.

Обсуждение

Полученные результаты наблюдательной программы свидетельствуют об эффективности и безопасности ЛП Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с ХИМ на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза. Наиболее значимая положительная динамика была отмечена по ОЧНС, шкале астении MFI-20 и шкале Тинетти. Эти результаты согласуются с изменениями выраженности эмоциональных нарушений по шкале HADS, общий балл по которой снизился уже к окончанию парентерального применения ЛП Мексидол (14-е сутки наблюдения) на 20% по сравнению с исходным уровнем. Улучшение когнитивных функций, исследованных с помощью шкалы МоСА, составило 3,3 балла, т.е. 14% от исходного уровня, что было статистически достоверно.

Учитывая статистически достоверную динамику по выбранным шкалам, увеличивающуюся с длительностью лечения при последовательном применении ЛП Мексидол и ЛП Мексидол ФОРТЕ 250 у больных с ХИМ на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза, и его безопасность применения, можно сделать вывод о целесообразности исследуемой схемы лечения. Дополнительным косвенным признаком эффективности терапии ЛП Мексидол может являться высокая приверженность пациентов лечению, равная 100%. Этому, безусловно, способствовали новая двойная дозировка в 1 таблетке ЛП Мексидол ФОРТЕ 250 (прием 1 таблетки 250 мг 1 раз вместо 2 таблеток по 125 мг) и высокая оценка по CGI врача (93,3%).

Таким образом, результаты исследования ЛП Мексидол, применяемого в новых увеличенных дозах по новой схеме лечения (500 мг внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 14 дней с переходом на пероральный прием ЛП Мексидол ФОРТЕ 250 в дозе 750 мг в сутки, по 1 таблетке 3 раза в день на протяжении 60 дней), свидетельствуют о его клинической эффективности и безопасности применения у пациентов с ХИМ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Инсульт. Руководство для врачей.* Под ред. Стаховской Л.В., Котова С.В. 2-е изд., доп. и перераб. М.: ООО «Медицинское информативное агентство»; 2018.
Stroke. Guide for doctors. Edited by Stakhovskaya L.V., Kotov S.V. 2-e ed., rev. and extra. M.: ООО «Medical informative agency»; 2018. (In Russ.).
2. *Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. Руководство для врачей.* Под ред. Пирадова М.А., Танашиан М.М., Максимовой М.Ю. 3-е изд., доп. и перераб. М.: МЕДпресс-информ; 2018.
Stroke: modern technologies of diagnosis and treatment. Manual for physicians. Ed. by Piradov M.A., Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu. 3rd rev. M.: Medpress-inform; 2018. (In Russ.).
3. Левин О.С. *Диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии.* Методическое пособие. М. 2010.
Levin OS. *Diagnosis and treatment of dyscirculatory encephalopathy.* Method. benefit. M. 2010. (In Russ.).
4. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Отдельные механизмы патогенеза формирования недостаточности мозгового кровообращения. *Фарматека (кардиология/неврология).* 2014;13(286):14-20.
Chukanova EI, Chukanova AS. Separate mechanisms of pathogenesis of formation of cerebral circulation insufficiency. *Pharmateca (Cardiology/Neurology).* 2014;13(286):14-20. (In Russ.).
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга.* М.: Медицина; 2001.
Gusev EI, Skvortsova VI. *Cerebral ischemia.* M.: Medicine; 2001.
6. Гомазков О.А. Нейротрофические и ростовые факторы мозга: регуляторная специфика и терапевтический потенциал. *Успехи физиологических наук.* 2005;36(2):1-25.
Gomazkov OA. Neurotrophic and growth factors of the brain: regulatory specificity and therapeutic potential. *Advances in Physiological Sciences.* 2005;36(2):1-25.
7. Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev.* 2005;57:173-185.
8. Федин А.И. *Избранные лекции по амбулаторной неврологии.* М.: ООО «АСТ 345»; 2013.
Fedin AI. *Selected lectures on outpatient neurology.* M.: LLC «AST 345»; 2013.
9. Соколова Л.П. *Додементные когнитивные расстройства.* М.: ООО «АСТ 345»; 2016.
Sokolova LP. *Documentee cognitive disorders.* M.: LLC «AST 345»; 2016.
10. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. *Хроническая ишемия мозга (факторы риска, патогенез, клиника, лечение).* Методические рекомендации. М. 2015.
Chukanova EI, Chukanova AS. *Chronic brain ischemia (risk factors, pathogenesis, clinic, treatment).* Methodical recommendation. M. 2015. (In Russ.).
11. Гусев Е.И., Чуканова Е.И., Чуканова А.С. *Хроническая цереброваскулярная недостаточность (факторы риска, патогенез, клиника, лечение).* М.: АСТ 345; 2018.
Gusev EI, Chukanova EI, Chukanova AS. *Chronic cerebrovascular insufficiency (risk factors, pathogenesis, clinic, treatment).* M.: АСТ 345; 2018. (In Russ.).
12. Каджиков А.С., Манвелов Л.С., Шапаронова Н.В. *Хронические сосудистые заболевания головного мозга: дисциркуляторная энцефалопатия.* Руководство для врачей. 3-е изд., пер. и доп. М: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
Kadjikov AS, Manvelov LS, Shahparonova NV. *Chronic vascular diseases of the brain encephalopathy.* Guide for doctors. 3rd edition, revised and expanded. M.: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ.).
13. Танашиан М.М., Ладога О.В., Антонова К.В. *Цереброваскулярная патология, метаболический синдром и сахарный диабет: тактика ведения пациентов.* М.: Медиа Сфера; 2014.
Tanashyan MM, Ladoga OV, Antonova KV. *Cerebrovascular pathology, metabolic syndrome and diabetes mellitus: management tactics.* M.: Media Sphera; 2014. (In Russ.).
14. Танашиан М.М. *Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром.* Руководство для врачей. М.: ООО «АСТ 345»; 2017.

- Tanashyan MM. *Vascular diseases of the brain and metabolic syndrome. Guide for doctors*. M.: LLC «AST 345»; 2017. (In Russ.).
15. Дума С.Н. Возможности антиоксидантной терапии при астении и когнитивном дефиците у пожилых пациентов с хронической ишемией мозга. *Терапевтический архив*. 2013;12:100-105.
Duma SN. Possibilities of antioxidant therapy in asthenia and cognitive deficits in elderly patients with chronic brain ischemia. *Therapeutic Archive*. 2013;12:100-105. (In Russ.).
 16. Дроздова Т.В., Фитьмова О.А., Фитьмова А.А. Роль мексидола в терапии умеренных когнитивных расстройств в рамках проявления хронической недостаточности мозгового кровообращения. *Фарматека*. 2012;14:97-103.
Drozdova TV, Fitmova OA, Fitmova AA. The Role of Mexidol in the treatment of moderate cognitive disorders in the framework of the manifestations of chronic cerebrovascular insufficiency. *Pharmateca*. 2012;14:97-103.
 17. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(11):21-26.
Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV. Chronic cerebrovascular diseases on the background of metabolic syndrome: new approaches to treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(11):21-26.
 18. Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танашян М.М., Суслина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2006;1:61-64.
Smirnova IN, Fedorova TN, Tanashyan MM, Suslina ZA. Clinical efficacy and antioxidant activity of Mexidol in chronic cerebrovascular diseases. *Atmosphere. Nervous disease*. 2006;1:61-64. (In Russ.).
 19. 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.
Chukanova EI, Chukanova AS, Mamaeva HI. The results of the study of the efficacy and safety of Mexidol in patients with chronic brain ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(2):71-74. (In Russ.).
 20. Лебедева Н.В., Храпова Е.В., Федорова Т.Н. Влияние нового отечественного антиоксиданта эмоксипина на состояние процессов перекисного окисления липидов при лечении больных с преходящими нарушениями мозгового кровообращения и дисциркуляторной энцефалопатией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1991; 91(7):79-82.
Lebedeva NV, Khrapova EV, Fedorova TN. The impact of the new Patriotic antioxidant emoxipin on the state of processes of lipid peroxidation in the treatment of patients with transient disorders of cerebral circulation and discirkulornaya encephalopathy. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 1991;91(7):79-82. (In Russ.).
 21. Максимова М.Ю., Танашян М.М., Смирнова И.Н. Лечение ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(4):126-129.
Maksimova MYu, Tanashyan MM, Smirnova IN. Treatment of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(4):126-129. (In Russ.).
 22. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейروпсихотропные эффекты и механизмы действия. *Фарматека*. 2009;6:28-31.
Voronina TA. Mexidol: basic neuropsychotropic effects and mechanisms of action. *Pharmateca*. 2009;6:28-31. (In Russ.).
 23. Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Долгова Н.А. Оптимизация липидсодержащей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(2):42-45.
Shchepankevich LA, Nikolaev AYU, Dolgova NA. Optimization lepidoderma therapy in patients with ischemic stroke and diabetes mellitus of the 2nd type. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(2):42-45. (In Russ.).

24. 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 Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(4):28-31. (In Russ.).
25. Желнов В.В., Петровская Н.В., Комарова И.С. Современные подходы к комбинированной терапии артериальной гипертензии. *РМЖ*. 2007;15(28):2138-2142.
Zhelnov VV, Petrovskaya NV, Komarova IS. Modern approaches to the combined therapy of arterial hypertension. *Medical abstract journal*. 2007;15(28): 2138-2142. (In Russ.).
26. Белова А.Н. *Шкалы, тесты, опросники в неврологии и нейрохирургии*. М.: Антидор; 2004.
Belova AN. *Scales, tests, questionnaires in neurology and neurosurgery*. M.: Antidor; 2004. (In Russ.).

Поступила 14.08.19

Received 14.08.19

Принята к печати 23.08.19

Accepted 23.08.19

МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат



МЕКСИДОЛ® ФОРТЕ 250

УНИКАЛЬНАЯ ДВОЙНАЯ ДОЗИРОВКА ДЛЯ ИЗЯЩНЫХ РЕШЕНИЙ¹

- Референтный (оригинальный) препарат²
- Противоишемическое действие, антигипоксанта́ный, антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффекты^{3, 4, 5}
- Инъекционная и таблетированная лекарственные формы для проведения последовательной терапии в целях максимального раскрытия потенциала препарата^{6, 7, 8, 9}



¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол Форте 250, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг ЛП-004831 от 26.04.2018 г., Инструкция по медицинскому применению препаратов с группировочным наименованием: этилметилгидроксипиридина сукцинат в лекарственной форме для приема внутрь. Источник информации: Государственный реестр лекарственных средств, www.rls.ru/cont.htm?id=26112018&2, Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», от 12 апреля 2010 г.; письмо №8795 ФГБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения РФ от 30.05.2018 г., письмо №7375 ФГБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения РФ от 08.05.2018 г. 2. Подсудный В.Е., Артеп А.В., Голевый М.Д. с соавт. Экспериментальная и клиническая фармакология, 1999, Том 62, №5, стр. 15-17. 4. Нециуренко И.И., Василевская Н.А. с соавт. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006, Приложение 1. 5. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2012; 12: с. 86-90. 6. Стожикова Л.В., Школов Н.А., Косинова Д.Р., Мельникова Е.В. с соавт. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах популярного ишемического инсульта (ЭИИКА). Журнал неврологии и психиатрии, 2017; 3 (2):55-64. 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл Р N002161/01 от 14.03.2008 г. 8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг ЛСР-002063/07 от 09.08.2007 г. 9. Шенюченко Л.А., Николаев Ю.А., Дологов Н.А. Оптимизация легкой-умеренной терапии у пациентов с ишемическим инсультом и синдромом дисметаболизма 2-го этапа. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2016; 2: с. 42-45. 10. Народный Ресурс Pharma Award 2014 за достижения в области фармации. 1 место в номинации «Препарат выбора при лечении ишемических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга». 11. Премия «Мозаика жизни» за достижения в области фармации в номинации Препарат года, 2016 г. Учредитель премии: Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ).

Рег. №: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг - ЛП-004831 от 26.04.2018 г.

Рег. №: раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл - Р N002161/01 от 09.08.2007 г.

Рег. №: раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл - Р N002161/01 от 14.03.2008 г.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

ООО «Векторфарм», 109544, Москва, Б-ульвар Энтузиастов дом 2, этаж 16, комната 31, тел: +7 (495) 626-47-50.

ООО «ВЕКТОРФАРМ»
дистрибьютор лекарственных препаратов
ООО «НПК «ФАРМСОФТ»

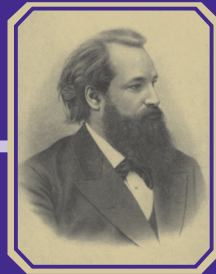


ISSN 1997-7298 (Print)
ISSN 2309-4729 (Online)

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 120



3'2020

Научно-практический журнал

Е.М.В. ЖУРАВЛЕВА, А.Б. ПРОКОФЬЕВ, В.В. АРХИПОВ, С.Ю. СЕРЕБРОВА,
Г.И. ГОРОДЕЦКАЯ, О.А. ДЕМИДОВА

**Эффективность применения
этилметилгидроксипиридина
сукцината в восстановительном
лечении пациентов, перенесших
ишемический инсульт**

МЕДИА  СФЕРА

Эффективность применения этилметилгидроксипиридина сукцината в восстановительном лечении пациентов, перенесших ишемический инсульт

© М.В. ЖУРАВЛЕВА^{1,2}, А.Б. ПРОКОФЬЕВ^{1,2}, В.В. АРХИПОВ¹,
С.Ю. СЕРЕБРОВА^{1,2}, Г.И. ГОРОДЕЦКАЯ^{1,2}, О.А. ДЕМИДОВА¹

¹ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Проведен анализ клинической эффективности и безопасности применения этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидол) в комплексе реабилитационных мероприятий у больных, перенесших ишемический инсульт (ИИ). Показано, что при курсовом применении препарата у больных улучшается восстановление неврологических функций, наблюдаются регресс неврологического дефицита и когнитивных нарушений, в том числе улучшение памяти, уменьшение проявления астенического синдрома, повышение уровня социально-бытовой адаптации и улучшение психоэмоционального состояния пациентов, снижение спастичности, увеличение двигательной и речевой активности, праксиса, достоверное устранение синдрома игнорирования. У больных, перенесших ИИ, имело место снижение уровня содержания в крови общего холестерина и В-липопротеидов низкой плотности, уменьшение выраженности гиперкоагуляции. Результаты проведенных исследований убедительно показали целесообразность применения этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидол) на всех этапах восстановительного лечения пациентов, перенесших ИИ.

Ключевые слова: этилметилгидроксипиридина сукцинат, Мексидол, реабилитация, восстановление, инсульт.

Автор, ответственный за переписку:

Журавлева Марина Владимировна —
e-mail: mvzhuravleva@mail.ru

Corresponding author: Zhuravleva M.V. —

e-mail: mvzhuravleva@mail.ru

Сведения об авторах:

Журавлева М.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>; e-mail: mvzhuravleva@mail.ru,
Прокофьев А.Б. — <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>; e-mail: prokofyev56@gmail.com
Архипов В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>; e-mail: arhipov2005@rambler.ru
Сереброва С.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>; e-mail: svetasurebrova@mail.ru
Городецкая Г.И. — <https://orcid.org/0000-0002-7322-3323>; e-mail: ggorodetskaya@bk.ru
Демидова О.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0123-3044>; e-mail: olga.demidova25@mail

Как цитировать:

Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Архипов В.В., Сереброва С.Ю., Городецкая Г.И., Демидова О.А. Эффективность применения этилметилгидроксипиридина сукцината в восстановительном лечении пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(3):1-10.

The efficacy of ethylmethylhydroxypyridine in the rehabilitation treatment of poststroke patients

© M.V. ZHURAVLEVA^{1,2}, A.B. PROKOFIEV^{1,2}, V.V. ARKHIPOV¹,
S.YU. SEREBROVA^{1,2}, G.I. GORODETSKAYA^{1,2}, O.A. DEMIDOVA¹

¹Research center for examination of medical devices, Moscow, Russia

²Sechenov First Moscow state medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The analysis of the clinical efficacy and safety of ethylmethylhydroxypyridine succinate (mexidol) in the complex of rehabilitation measures in patients after ischemic stroke (IS) shows that course treatment with mexidol improves the recovery of neurological functions, decreases neurological deficit, cognitive disorders, including memory impairment, and manifestations of asthenic syndrome, increases the level of social adaptation and improves the psycho-emotional state of patients, reduces spasticity, increases motor and speech activity, praxis, reliably eliminates the ignoring syndrome. There is a decrease in the level of total cholesterol and low-density b-lipoproteins in the blood, and decrease in the severity of hypercoagulation. The results of the studies have convincingly shown the efficacy of mexidol at all stages of rehabilitation treatment of patients with IS.

Keywords: ethylmethylhydroxypyridine succinate, mexidol, rehabilitation, recovery, stroke.

Information about authors:

Zhuravleva M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>; e-mail: mvzhuravleva@mail.ru
Prokofiev A.B. — <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>; e-mail: prokofyev56@gmail.com
Arhipov V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>; e-mail: arhipov2005@rambler.ru

Serebrova S.Yu. — <https://orcid0000-0002-7163-7119>; e-mail: svetaserebrova@mail.ru
Gorodetskaya G.I. — <https://orcid.org/0000-0002-7322-3323>; e-mail: ggorodetskaya@bk.ru
Demidova O.A. — <https://orcid.org/0000-0003-0123-3044>; e-mail: olga.demidova25@mail

To cite this article:

Zhuravleva MV, Prokofiev AB, Arkhipov VV, Serebrova SYu, Gorodetskay GI, Demidova OA. The efficacy of ethylmethylhydroxypyridine in the rehabilitation treatment of poststroke patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(3):1-10. (In Russ.).

Нарушения мозгового кровообращения являются чрезвычайно актуальной неврологической проблемой. Пациенты с цереброваскулярной патологией составляют до 20% неврологических больных, при этом 23% из них перенесли ишемический инсульт (ИИ) [1]. Инвалидизация после ИИ составляет 3,2 случая на 10 000 населения, к труду возвращаются 20,2% работавших, а полная профессиональная реабилитация, по некоторым данным, достигается лишь в 3—8% случаев [2]. В связи с этим эффективная реабилитация в восстановительном периоде после перенесенного ИИ является важной задачей, перспективным представляется использование рациональной фармакотерапии с назначением препаратов мультимодального действия.

У больных с ИИ имеют место снижение кровоснабжения и метаболизма мозга, угнетение активности антиоксидантной системы, нарушения фосфолипидного обмена, дисфункция ряда нейромедиаторных систем, в частности ГАМК-ергической [3]. У таких больных целесообразно применение лекарственных препаратов, улучшающих мозговой метаболизм и кровоснабжение мозга, благоприятно влияющих на микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшающих агрегацию тромбоцитов, обладающих гипополипидемическим, антигипоксическим, ноотропным действием и пр. [4]. К препаратам подобного рода относится оригинальный отечественный препарат — антиоксидант Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат), проявляющий нейропротективную активность и мультимодальную терапевтическую направленность [5]. В основе фармакологических эффектов Мексидола лежит его антиоксидантное, антигипоксическое и мембраностабилизирующее действие [6].

Авторами проанализированы результаты открытых проспективных клинических исследований применения Мексидола в виде раствора для парентерального введения и таблетированной формы при реабилитации пациентов, перенесших ИИ, опубликованные в период с 2006 по 2019 г. Из анализа исключены данные доклинических исследований, исследования на животных, ретроспективные исследования, научные обзоры и систематические отчеты. Систематический поиск осуществлен в таких электронных библиографических базах

данных, как PubMed, MEDLINE, в электронном ресурсе www.medi.ru и на русскоязычных сайтах по опубликованным в открытом доступе в Рунете статьям по препарату Мексидол, на сайтах медицинских журналов. Было отобрано 9 публикаций, содержащих сведения о результатах клинических исследований применения Мексидола в реабилитации больных, перенесших ИИ. В анализируемых публикациях описано применение препарата в восстановительном лечении 4652 пациентов. Первичными конечными точками, использованными для оценки клинической эффективности/безопасности терапии, были приняты общая оценка эффективности и переносимости препарата. Также была проведена оценка снижения риска развития повторного ИИ в течение 5 лет на фоне применения базовых препаратов для вторичной профилактики и Мексидола [7].

При оценке безопасности и переносимости Мексидола оказалось, что из 4652 пациентов, принявших участие в исследованиях, нежелательные реакции развились только у 12 (0,25%). Из исследований по разным причинам были исключены 119 пациентов (47 из основной группы, получавшей Мексидол, и 82 — из группы сравнения) [8]. Мексидол показал высокую безопасность и хорошую переносимость при применении у пациентов, перенесших ИИ.

При общей оценке эффектов лечения было показано преобладание положительных результатов у пациентов, получавших Мексидол, по сравнению с пациентами, получавшими базовую терапию (группа сравнения). У пациентов, получавших Мексидол, имела место положительная динамика в отношении когнитивных нарушений, выраженности тревожности, общего самочувствия. У больных группы сравнения регресс указанных расстройств оказался менее выраженным [8].

Существуют факторы, ограничивающие эффективность восстановительного лечения пациентов после ИИ, в частности синдромы неглекта (синдром зрительно-пространственных нарушений) и «отталкивания». Синдром неглекта, заключающийся в утрате пациентом способности воспринимать информацию со стороны, противоположной пораженному полушарию головного мозга, часто наблюдается после перенесенного ИИ. Синдром «отталкивания» нередко является следствием синдрома неглекта и заключается в нарушении доминирующей позы пациента в положении сидя (больной, отталкиваясь рукой, активно отклоняется в пораженную сторону) и в трудностях, возникающих при попытках перевести пациента в вертикальное положение (невозможность перенести массу тела на здоровую ногу). Данные синдромы снижают реабилитационный потенциал и ухудшают реабилитационный прогноз, при этом являются объективным параметром оценки эффективности проводимой терапии [9].

В исследовании В.В. Ковальчука [10] эффективность лечения пациентов с синдромом неглекта оценивали на основании динамики его различных признаков: 1) геминевнимания (отсутствие адекватного ответа на окружающие пациента раздражающие стимулы); 2) тактильного угасания (утрата способности реагировать на тактильные стимулы при одновременной двусторонней тактильной

стимуляции); 3) зрительного угасания (утрата способности реагировать на зрительные стимулы при одновременной стимуляции обоих полей зрения); 4) аллоэстезии (ощущение сенсорных стимулов на стороне, противоположной стимуляции); 5) анозогнозии (отрицание нарушений неврологических функций); 6) отрицания принадлежности конечностей одной стороны своему телу. При наличии хотя бы одного из перечисленных выше признаков диагностировали синдром неглекта. Эффективность лечения пациентов с синдромом «отталкивания» оценивали с помощью тестирования на способность сохранения устойчивости и равновесия: 1) способность сохранения статического равновесия в положении сидя в течение 1 мин при равномерном распределении массы тела на обе ягодичные области; 2) способность сохранения статического равновесия в положении стоя в течение 10 с при равномерном распределении массы тела на обе нижние конечности. При полной или частичной неспособности выполнения хотя бы одного из этих тестов диагностировали синдром «отталкивания». Исследование продемонстрировало, что отсутствие у пациентов синдромов неглекта и «отталкивания» было тесно связано с лучшими результатами восстановительного лечения. Так, после проведенного курса лечения синдром неглекта имел место у 29,3% больных, получавших Мексидол, и у 58,8% пациентов группы сравнения ($p < 0,001$). Наиболее значимое влияние Мексидол оказывал на такие проявления синдрома неглекта, как геминевнимание, зрительное угасание и анозогнозия — в группе пациентов, получавших Мексидол, данные симптомы после курса лечения выявлены у 12,5, 19,1 и 23,8% больных, а в группе сравнения — у 53,5, 50,6 и 61,1% соответственно (все различия достоверны, $p < 0,05$). Применение Мексидола также сопровождалось существенным уменьшением представленности таких проявлений синдрома неглекта, как тактильное угасание, аллоэстезия и отрицание принадлежности конечностей одной стороны своему телу. После курса терапии распространенность синдрома «отталкивания» составила 22,1% у пациентов, получавших Мексидол, и 40,7% — в группе сравнения ($p < 0,05$).

В основной группе после проведенного курса лечения способность поддержания равновесия в положении сидя имела место у 82,7% пациентов, а в положении стоя — у 77,9%, тогда как в группе сравнения показатели составили 61,4 и 55,3% соответственно ($p < 0,05$). Коррекция указанных нарушений сопровождалась повышением эффективности проводимых реабилитационных мероприятий.

В качестве вторичных конечных точек оценки эффективности лечения больных с ИИ были использованы показатели выраженности астенического, пирамидного, псевдобульбарного синдрома и вестибулярно-координаторные нарушения, интенсивность цефалгии. По данным Е.Б. Кузнецовой и соавт. [11], у больных, перенесших ИИ, после применения Мексидола достоверно уменьшились проявления астенического синдрома в отличие от группы сравнения.

Результаты сравнительного исследования, посвященного изучению распространенности головной боли у пациентов, перенесших ИИ, показали, что полный регресс имел место у 45% больных, получавших Мексидол, умень-

шение боли (стала менее выраженной и редкой) наблюдали у 51%, при том что отсутствие изменений отмечено у 2 (4%) [12]. Результаты другого сходного по дизайну исследования показали, что исходно 70% больных предъявляли жалобы на головные боли, после проведенного лечения их число уменьшилось до 50% из предъявлявших жалобы, а у 30% боли полностью прекратились [8]. Уменьшение числа пациентов с цефалгическим синдромом у перенесших ИИ после курсового приема Мексидола с 72,4 до 56,1% также было отмечено в исследовании В.В. Кузнецова и Ф.В. Юрченко [12].

Лечение Мексидолом сопровождалось уменьшением выраженности астенических и аффективных нарушений у пациентов, перенесших ИИ, — число больных с жалобой на общую слабость сократилось с 88,2 до 46,5%. В серии других исследований наблюдали улучшение сна, настроения, отсутствие дневной сонливости (имело место у 52,4% пациентов, после лечения — у 41,2%), ряда других проявлений астеновегетативного синдрома [6, 13].

Курсовой прием Мексидола больными, перенесшими ИИ в вертебрально-базилярной системе, сопровождался уменьшением головокружения (с 76 до 20%), улучшением общего самочувствия, уменьшением ощущения шума в голове, нормализацией сна, значительным регрессом атактического синдрома [8].

Результаты исследования Н.И. Карпиковой и А.А. Петерюхиной [5] показали, что после применения Мексидола у больных, перенесших ИИ в вертебрально-базилярной системе, головокружение регрессировало у 47% из них, стало менее выраженным у 31%. Также было показано, что после курсового применения Мексидола уменьшилось до 35% число пациентов с нарушениями слуха (изначально они отмечены у 83% пациентов) [8]. Проводимая терапия сопровождалась уменьшением динамической атаксии и улучшением функции ходьбы [5, 6].

Установлено положительное влияние применения Мексидола на восстановление когнитивных функций у пациентов, перенесших ИИ. В частности, в ходе реабилитационных мероприятий положительная динамика в виде улучшения результатов выполнения психометрических тестов у пациентов, получавших Мексидол, носила достоверный характер, тогда как в группе сравнения, хотя и была отмечена положительная динамика, она не носила статистически значимого характера [13].

С целью оценки состояния памяти, скорости утомляемости, активности внимания у больных, перенесших ИИ, в ряде исследований проведено обследование с применением теста запоминания 10 слов, позволяющего оценить состояние памяти, запоминания, сохранения и воспроизведения [6]. При этом начальное и умеренное снижение когнитивных функций наблюдали до лечения у 75% больных, а после лечения — у 61%, снижение памяти до и после лечения — у 90 и 65% пациентов соответственно (различия достоверны). Аналогичные результаты получены в ходе другого исследования с включением сопоставимой группы пациентов — до начала исследования снижение памяти имели 95% пациентов, после него — 61% ($p < 0,05$) [7]. При повторной оценке когнитивных функций на фоне

применения Мексидола отмечены активация функций восприятия и запоминания информации, улучшение мнестических показателей: увеличилось количество слов при непосредственном и отсроченном воспроизведении, уменьшилось время выполнения задания (сократилось время запоминания слов) [8]. При этом в тесте на отсроченное воспроизведение динамика была достоверной в основной группе и группе сравнения, а в тесте на непосредственное воспроизведение показатели в группе пациентов, получавших Мексидол, отличались от исходных статистически значимо, тогда как в группе сравнения, хотя и была положительная динамика, различия не были статистически значимыми. После применения Мексидола достоверно повышались устойчивость и концентрация внимания, тогда как в группе сравнения положительная динамика была менее выраженной [12]. При исследовании динамического и пространственного праксиса оказалось, что у пациентов, получавших Мексидол, улучшилось состояние пространственно-гнозических функций, увеличились скорость и точность движений в руках при повторении заданной последовательности движений.

Применение Мексидола приводило к снижению спастичности в паретичных конечностях, уменьшению выраженности пирамидной недостаточности и увеличению мышечной силы [7, 9]. Указанные изменения сопровождались расширением уровня социально-бытовой активности. Было показано, что значения индекса Бартел выросли с $81,2 \pm 3,51$ до $93,1 \pm 3,01$ балла ($p < 0,01$). Результаты другого исследования также показали, что курсовое применение Мексидола больными, перенесшими ИИ как в правой, так и в левой каротидных системах, привело к росту значений индекса Бартел с $66,1 \pm 13,2$ до $73,8 \pm 10,5$ балла соответственно ($p < 0,01$) [8, 9]. Суммарная оценка результатов применения Мексидола у больных, перенесших ИИ, показала, что у 60% пациентов основной группы имело место достаточное и полное восстановление неврологических функций, тогда как в группе сравнения — только у 23,6% ($p < 0,0001$) [7, 14]. Достижение должного уровня бытовой адаптации наблюдали у 65,5% пациентов основной группы и у 33,2% — группы сравнения ($p < 0,0001$).

Применение Мексидола способствовало достижению пациентами более высокого уровня независимости при выполнении основных бытовых навыков, расширяя степень независимости при пользовании туалетом, умывании, принятии ванны, одевании, приеме и приготовлении пищи ($p < 0,0001$ для всех показателей). В основной группе независимость при пользовании туалетом и умывании получили 60,4 и 95% пациентов, а в группе сравнения — только 42,7 и 66,4% соответственно ($p < 0,0001$). Независимость при принятии ванны приобрели 35,9% пациентов основной группы и только 20,5% пациентов группы сравнения ($p < 0,0001$), способность самостоятельно одеваться — 86,4 и 51,8% соответственно ($p < 0,0001$), независимость в приготовлении и приеме пищи — 91,4 и 35,4% пациентов основной группы и 63,6 и 20% пациентов группы сравнения ($p < 0,0001$) [6, 9].

Применение Мексидола у больных, перенесших ИИ, способствовало уменьшению выраженности аффективных нарушений. Так, значения по шкале де-

прессии Гамильтона на фоне лечения снизились с $11,33 \pm 0,03$ до $7,53 \pm 0,02$ балла ($p < 0,01$) [7]. Также было показано, что у 82% больных улучшилось настроение, уменьшилась частота жалоб на его неустойчивость (с $88,2$ до $46,5\%$; $p < 0,0001$), выраженность проявления депрессии (по шкале депрессии Гамильтона) снизилась с $18,71 \pm 1,57$ до $14,81 \pm 1,03$ балла ($p < 0,01$) [6]. Также отмечено снижение уровня тревожности (по шкале Спилбергера—Ханина) с $60,3 \pm 7,9$ до $52,7 \pm 8,0$ балла ($p < 0,01$).

Применение Мексидола ассоциировано с рядом положительных изменений биохимических показателей крови. В частности, было продемонстрировано, что после курсового применения Мексидола имело место достоверное снижение в крови уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и индекса атерогенности ($p < 0,05$) [7]. Также после применения Мексидола наблюдали статистически значимое снижение в крови концентрации фибриногена (с $3,31 \pm 0,04$ до $2,43 \pm 0,04$ г/л; $p < 0,05$) и протромбинового индекса (с $83,03 \pm 0,21$ до $75,21 \pm 0,19\%$; $p < 0,05$) [14].

Значительный интерес вызывают данные о том, что применение Мексидола в составе комплексной терапии реабилитации у пациентов, перенесших ИИ, способствовало снижению риска развития повторного ИИ. Так, в одном из исследований было установлено, что повторный ИИ в течение 5 лет развился у 13,4% ($n=228$) пациентов, получавших Мексидол, по сравнению с 29,7% ($n=480$) пациентов группы сравнения [14]. Повторный ИИ неуточненной причины развился у 2,1% ($n=1$) больных основной группы и 12,8% ($n=6$) больных группы сравнения. Среди пациентов с артериальной гипертонией повторный ИИ развился у 5,1% больных основной группы и 24,8% больных группы сравнения, кардиоэмболический ИИ развился у 33,5% больных основной группы и 47,0% больных группы сравнения.

Таким образом, анализ результатов ряда проведенных исследований подтвердил эффективность оригинального отечественного препарата Мексидол, который назначали в составе комплексного восстановительного лечения больных, перенесших ИИ, и его хорошую переносимость. Последовательное парентеральное и пероральное применение Мексидола больным в восстановительном периоде ИИ характеризуется безопасностью, низким риском лекарственных взаимодействий. Представляются весьма перспективными и актуальными дальнейшие исследования применения Мексидола у пациентов с расстройствами мозгового кровообращения, в частности перенесшими ИИ. Также требуют изучения вопросы о возможности применения Мексидола в составе комплексной терапии, направленной на предупреждение повторного ИИ, и его эффективности в составе комплексной терапии, направленной на предупреждение повторного ИИ, с учетом того, что приведенное исследование было открытым и неослепленным.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы. *Доктор ру.* 2013;5;83:7-12.
Gusev EI, Martynov MYu, Kamchatnov PR. Ishemicheskij insul't. Sovremennoe sostoyanie problemy. *Doktor ru.* 2013;5;83:7-12. (In Russ.).
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт.* 2003;8:4-9.
Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. Epidemiology of stroke in Russia. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova. Insul't.* 2003;8:4-9. (In Russ.).
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга.* М: Медицина. 2001.
Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnogo mozga.* M: Medicina. 2001. (In Russ.).
4. Камчатнов П.Р., Тяжелников А.А., Осмаева З.Х., Чугунов А.В. Нейрометаболические препараты в комплексной терапии цереброваскулярных заболеваний. *Врач.* 2018;29(11):59-63.
Kamchatnov PR, Tyazhel'nikov AA, Osmaeva ZKh, Chugunov AV. Nejrometabolicheskie preparaty v kompleksnoj terapii czerebrovaskulyarny'kh zabolevanij. *Vrach.* 2018;29(11):59-63. (In Russ.).
<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-11-12>
5. Карпикова Н.И., Петерюхина А.А. Применение препарата «Мексидол» для лечения больных с заболеваниями сосудов головного мозга. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2006;(прил. 1):32-33.
Karpikova NI, Peteryuhina AA. Primenenie preparata «Meksidol®» dlya lecheniya bol'nyh s zabolevaniyami sosudov golovnogo mozga. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny.* 2006;(supl 1):32-33. (In Russ.).
6. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Юрченко Ф.В. Мексидол в реабилитации больных пожилого возраста, перенесших инсульт. *Фарматека.* 2009;15:105-108.
Kuznecova SM, Kuznecov VV, Yurchenko FV. Meksidol v reabilitacii bol'nyh pozhilogo vozrasta, pernessih insul't. *Farmateka.* 2009;15:105-108. (In Russ.).
7. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(11):21-26.
Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV. Chronic cerebrovascular diseases on the background of metabolic syndrome: new approaches to treatment. *Zhurnal Neurologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova.* 2012;112(11):21-26. (In Russ.).
8. Абылаева М.Т. Применение препарата мексидол в комплексном лечении постинсультных расстройств. *Вестник КАЗНМУ.* 2012;2:37-38.
Abylaeva MT. Primenenie preparata meksidol v kompleksnom lechenii postinsul'tnyh rasstrojstv. *Vestnik KAZNMU.* 2012;2:37-38. (In Russ.).
9. Ковальчук В.В. Нейрометаболическая терапия как средство вторичной профилактики инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(3):24-28.
Koval'chuk VV. Nejrometabolicheskaya terapiya kak sredstvo vtorichnoj profilaktiki insul'ta. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* 2014;114(3):24-28. (In Russ.).
10. Ковальчук В.В. Влияние Мексидола на неврологический дефицит, социально-бытовую адаптацию и синдромы неглекта и «отталкивания» у пациентов после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;12(2):52-57.
Koval'chuk VV. Effect of Mexidol on neurological deficits, social adaptation, and non-eclectic and «repulsive» syndromes in patients after stroke. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* 2011;12(2):52-57. (In Russ.).
11. Кузнецова Е.Б., Салина Е.А., Шоломов И.И. Возможность коррекции когнитивных нарушений в ходе комплексного лечения больных с последствиями инфаркта головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(11):103-106.

- Kuznecova EB, Salina EA, Sholomov II. Possibility of correction of cognitive disorders in the course of complex treatment of patients with the consequences of a brain infarction. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(11):103-106. (In Russ.).
12. Кузнецов В.В., Юрченко Ф.В. Особенности влияния мексидола на функциональное состояние центральной нервной системы у больных, перенесших инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;6:18-20.
Kuznecov VV, Yurchenko FV. Features of the effect of Mexidol on the functional state of the Central nervous system in patients who have suffered a stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;6:18-20. (In Russ.).
13. Киспаева Т.Т. Превентивно-терапевтическая коррекция формирования и прогрессирования когнитивного дефицита у перенесших инсульт пациентов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(7):76-79.
Kispaeva TT. Preventive and therapeutic correction of the formation and progression of cognitive deficits in stroke patients. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(7):76-79. (In Russ.).
14. Ковальчук В.В., Скоромец А.А. Возможности Мексидола при восстановлении пациентов после инсульта. *Медлайн-экспресс*. 2009;4-5(203):4-6.
Koval'chuk VV, Skoromets AA. Vozmozhnosti Meksidola pri vosstanovlenii patsientov posle insul'ta. *Medlajn-ehkspress*. 2009;4-5(203):4-6. (In Russ.).

Поступила 14.02.20

Received 14.02.20

Принята в печать 16.02.20

Accepted 16.02.20

МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат



МЕКСИДОЛ® ФОРТЕ 250

УНИКАЛЬНАЯ ДВОЙНАЯ ДОЗИРОВКА ДЛЯ ИЗЯЩНЫХ РЕШЕНИЙ¹

- Референтный (оригинальный) препарат²
- Противоишемическое действие, антигипоксанта́ный, антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффекты^{3, 4, 5}
- Инъекционная и таблетированная лекарственные формы для проведения последовательной терапии в целях максимального раскрытия потенциала препарата^{6, 7, 8, 9}



¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол Форте 250, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг ЛП-004831 от 26.04.2018 г., Инструкция по медицинскому применению препаратов с группировочным наименованием: этилметилгидроксипиридина сукцинат в лекарственной форме для приема внутрь. Источник информации: Государственный реестр лекарственных средств, www.rls.ru/cont.htm?id=26112018 г. 2. Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», от 12 апреля 2010 г.; письмо №8795 ФГБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения РФ от 30.05.2018 г., письмо №7375 ФГБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения РФ от 08.05.2018 г. 3. Подкорный В.Е., Артеп А.В., Голевый М.Д. с соавт. Экспериментальная и клиническая фармакология, 1999, Том 62, №5, стр. 15-17. 4. Нецигуренко И.И., Василевская Н.А. с соавт. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006, Приложение 1. 5. Воронича Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов, Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2012; 12: с. 86-90. 6. Стожикова Л.В., Школов Н.А., Косинова Д.Р., Мельникова Е.В. с соавт. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах популярного ишемического инсульта (ЭИКИ). Журнал неврологии и психиатрии, 2017; 3 (2):55-64. 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл Р N002161/01 от 14.03.2008 г. 8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг ЛП-002063/07 от 09.08.2007 г. 9. Шенюченко Л.А., Николаев Ю.А., Долова Н.А. Оптимизация легкой-умеренной терапии у пациентов с ишемическим инсультом и синдромом диабетом 2-го типа. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2016; 2: с. 42-45. 10. Народный Ресурс Pharma Awards 2014 за достижения в области фармации. 1 место в номинации «Препарат выбора при лечении ишемических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга». 11. Премия «Мозаика жизни» за достижения в области фармации в номинации Препарат года, 2016 г. Учредитель премии: Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ).

Рег. №: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг - ЛП-004831 от 26.04.2018 г.

Рег. №: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг - ЛП-002063/07 от 09.08.2007 г.

Рег. №: раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл - Р N002161/01 от 14.03.2008 г.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

ООО «ВекторФарм», 109544, Москва, Б-ульвар Энтузиастов дом 2, этаж 16, комната 31, тел: +7 (495) 626-47-50.

ООО «ВЕКТОРФАРМ»
дистрибьютор лекарственных препаратов
ООО «НПК «ФАРМСОФТ»



МЕКСИДОЛ®
Этилметилгидроксипиридина сукцинат

Референтный (оригинальный) препарат¹

Противоишемическое действие, антигипоксанта, антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффекты^{2,3,4}

Инъекционная и таблетированная лекарственные формы для проведения последовательной терапии в целях максимального раскрытия потенциала препарата^{5,6,7}

Возможность использования максимальной суточной дозировки при парентеральном введении и приеме per os^{5,6,8}

Мексигол® ФОРТЕ 250 – единственный препарат с действующим веществом этилметилгидроксипиридина сукцинат с двояной дозировкой – 250 мг в лекарственной форме для приема per os!⁹

¹ Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 г.; письмо № 7375-ФЗ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения РФ от 08.05.2018 г.; письмо № 8795-ФЗ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения РФ от 30.05.2018 г.; Потопырь В.Е., Арпнт А.В., Гавейн М.Д. с соавт. Экспериментальная и клиническая фармакология, 1999, том 62, № 5, стр. 15-17; Немылов Н.И., Васильевская Н.А. с соавт. Биомедицинская экспериментальная биология и медицина, 2008; Приложение 1. * Воронина Т.А. Мексигол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2012;12: с. 86-90. * Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексигол, раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл № P002161/01 от 14.03.2008 г. * Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексигол®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг ЛСР-002063/07 от 09.08.2007 г. * Стаховская Л.В., Шамалов Д.Р., Мельникова Е.В. с соавт. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительных периодах полупарного ишемического инсульта (ЭГИКА). Журнал неврологии и психиатрии, 2017; 3 (2):55-64. * Инструкция по медицинскому применению препарата с группировочное наименование: этилметилгидроксипиридина сукцинат в лекарственной форме для приема per os, Источник информации: Государственный реестр лекарственных средств, www.grls.tsmnizdrav.ru, на 17.07.2019 г. * Инструкция по медицинскому применению препаратов с группировочное наименование: этилметилгидроксипиридина сукцинат в лекарственной форме для приема per os, Источник информации: Государственный реестр лекарственных средств, www.grls.tsmnizdrav.ru, на 02.12.2019 г.

² Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020, распоряжение Правительства РФ № 2406-р от 12.10.2019.

³ КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® ФОРТЕ 250, ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ПЛЕНЧНОЙ ОБОЛОЧКОЙ. Регистрационный номер: Р N002161/01 от 14.03.2008. Торговое наименование препарата: Мексидол®. Группировочное наименование: Этилметилгидроксипиридина сукцинат. Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения. Состав: Действующее вещество – этилметилгидроксипиридина сукцинат – 50 мг. Вспомогательные вещества: натрия метабисульфит – 0,4 мг, вода для инъекций до 1 мл. Описание: прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость. Фармакотерапевтическая группа: антиоксидантное средство. Код АТХ: N07XX. Показания к применению: ОНМК, ЧМТ, последствия ЧМТ, дисциркуляторная энцефалопатия, синдром вегетативной дистонии, легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза, тревожные расстройства при неврологических и неврологических состояниях, острый инфаркт миокарда (с первых суток) в составе комплексной терапии; первичная открытоугольная глаукома различных стадий, в составе комплексной терапии; купирование абстинентного синдрома при алкоголизме с преобладанием неврологических и вегетативно-сосудистых расстройств; острая интоксикация антипсихотическими средствами, острые гнойно-воспалительные процессы брошной полости (острый некротический панкреатит, перитонит) в составе комплексной терапии. Способ применения и дозы: внутримышечно или внутривенно (струйно или капельно). При инфузионном способе введения препарат следует разводить в 0,9 % растворе натрия хлорида. Струйно Мексидол® вводят медленно в течение 5-7 мин, капельно – со скоростью 40-60 капель в минуту. Максимальная суточная доза не должна превышать 1200 мг. При ОНМК Мексидол® применяют в первые 10-14 дней – в/в капельно по 200-500 мг 2-3 раза в сутки, затем в/м по 200-500 мг 2-3 раза в сутки в течение 2 недель. При ЧМТ и последствиях ЧМТ Мексидол® применяют в течение 10-14 дней в/в капельно по 200-500 мг 2-3 раза в сутки. При дисциркуляторной энцефалопатии в фазе декомпенсации Мексидол® следует назначать в/в струйно или капельно в дозе 200-500 мг 1-2 раза в сутки на протяжении 14-21 нед. Затем в/м по 100-250 мг/сутки на протяжении последующих 2 нед. Для курсовой профилактики дисциркуляторной энцефалопатии препарат вводят в/м в дозе 200-250 мг 2 раза в сутки на протяжении 10-14 дней. При легких когнитивных нарушениях у больных пожилого возраста и при тревожных расстройствах препарат применяют в/м в суточной дозе 100-300 мг/сутки на протяжении 14-30 дней. При остром инфаркте миокарда в составе комплексной терапии Мексидол® вводят внутривенно или внутримышечно в течение 14 суток, на фоне традиционной терапии инфаркта миокарда, включающей нитраты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), тромболитики, антиагреганты и антиаритмические средства, а также симптоматические средства по показаниям. В первые 5 суток, для достижения максимального эффекта, препарат желательно вводить внутривенно, в последующие 9 суток Мексидол® может вводиться внутримышечно. Внутривенное введение препарата производят путем капельной инфузии, медленно (во избежание побочных эффектов) на 0,9 % растворе натрия хлорида или 5 % растворе декстрозы (глюкозы) в объеме 100-150 мл в течение 30-90 мин. При необходимости возможно медленное струйное введение препарата, продолжение не менее 5 минут. Введение препарата (внутривенное или внутримышечное) осуществляют 3 раза в сутки, через каждые 8 часов. Суточная терапевтическая доза составляет 6-8 мг/кг массы тела в сутки, разовая доза – 2-3 мг/кг массы тела в сутки. Суточная доза не должна превышать 800 мг, разовая – 250 мг. При открытоугольной глаукоме различных стадий в составе комплексной терапии Мексидол® вводят внутримышечно по 100-300 мг/сутки, 1-3 раза в сутки в течение 14 дней. При абстинентном алкогольном синдроме Мексидол® вводят в дозе 200-500 мг в/в капельно или в/м 2-3 раза в сутки в течение 5-7 дней. При острой интоксикации антипсихотическими средствами препарат вводят в/в в дозе 200-500 мг/сутки на протяжении 7-14 дней. При острых гнойно-воспалительных процессах брошной полости (острый некротический панкреатит, перитонит) препарат назначают в первые сутки как в парентеральной форме, так и в пероральной форме. Вводимые дозы зависят от формы и тяжести заболевания, распространенности процесса, вариантов осложнений. Схема препарата должна производиться постепенно только после устойчивого положительного клинико-лабораторного эффекта. При остром отечном (интерстициальном) панкреатите Мексидол® назначают по 200-500 мг 3 раза в день, в/в капельно (в 0,9 % растворе натрия хлорида) и в/м. Легкая степень тяжести некротического панкреатита – по 100-200 мг 3 раза в день в/в капельно (в 0,9 % растворе натрия хлорида) и в/м. Средняя степень тяжести – по 200 мг 3 раза в день, в/в капельно (в 0,9 % растворе натрия хлорида). Тяжелое течение – в пульс-дозировке 800 мг в первые сутки, при двукратном режиме введения; далее по 200-500 мг 2 раза в день с постепенным снижением суточной дозы. Крайне тяжелое течение – в начальной дозировке 800 мг/сутки до стойкого купирования проявлений панкреатогенного шока, по стабилизации состояния по 300-500 мг 2 раза в день в/в капельно (в 0,9 % растворе натрия хлорида) с постепенным снижением суточной дозировки. Побочные действие: нарушения со стороны иммунной системы: очень редко – анафилактический шок, ангионевротический отек, крапивница. Психические нарушения: очень редко – сонливость. Нарушения со стороны нервной системы: очень редко – головная боль, головокружение. * Нарушения со стороны сосудов: очень редко – понижение АД, повышение АД. * Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень редко – сухой кашель, першение в глотке, диспноэ, одышка в грудной клетке, затруднение дыхания, очень редко – сухость во рту, тошнота, ощущение неприятного запаха, металлический привкус во рту. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко – зуд, сыпь, гиперемия. Общие нарушения в реакции введения: очень редко – ощущение тепла. Взаимодействие: Усиливает действие бензодиазепиновых анксиолитиков, противосудорожных средств (карбамазепина), гипотензивных средств (леводопы). Уменьшает токсические эффекты этилового спирта. Особые указания: В отдельных случаях, особенно у предрасположенных пациентов с бронхиальной астмой при повышенной чувствительности к сульфитам, возможно развитие тяжелых реакций гиперчувствительности. Владелец регистрационного удостоверения / Организация, принимающая претензии: ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия, 115407, г. Москва, ул. Судостроительная, д. 41, этаж 1, пом. 12. Тел. факс: +7 (495) 626-47-55.

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® ФОРТЕ 250, ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ПЛЕНЧНОЙ ОБОЛОЧКОЙ. Регистрационный номер: ЛП-04831 от 26.04.2018. Торговое наименование: Мексидол® ФОРТЕ 250. Группировочное наименование: Этилметилгидроксипиридина сукцинат. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав на 1 таблетку: Действующее вещество: этилметилгидроксипиридина сукцинат в пересчете на 100 % вещество – 250,0 мг. Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; повидон К-30, манная оболочка. Пленочная оболочка: Опладрай II розовый 33G24-0018 (гипрометеллоза, титана диоксид, лактозы моногидрат, макрогол 4000, тристеарин, краситель желтый оксид железа, краситель желтый). Описание: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета. На полеречном разрезе видно почти белого цвета, фармотерапевтическая группа: антиоксидантное средство. Код АТХ: N07XX. Показания к применению: последствия ОНМК, в том числе после транзиторных ишемических атак, в фазе субкомпенсации в качестве профилактических курсов; легкая ЧМТ, последствия ЧМТ; энцефалопатия различного генеза (дисциркуляторная, дисметаболическая, посттравматическая, смешанная); синдром вегетативной дистонии, легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза; тревожные расстройства при неврологических и неврологических состояниях; ишемическая болезнь сердца в составе комплексной терапии; купирование абстинентного синдрома при алкоголизме с преобладанием неврологических и вегетативно-сосудистых расстройств, постабстинентные расстройства; состояние после острой интоксикации антипсихотическими средствами; астенические состояния, а также для профилактики развития соматических заболеваний под воздействием экстремальных факторов и нагрузок; воздействие экстремальных (стрессорных) факторов. Способ применения и дозы: внутрь по 250 мг 3 раза в сутки. Начальная доза – 250 мг (1 таблетка) 1-2 раза в сутки с постепенным повышением до терапевтического эффекта. Максимальная суточная доза – 750 мг (3 таблетки). Длительность лечения – 2-6 недель: для купирования алкогольной абстиненции – 5-7 дней. Продолжительность курса терапии у больных ишемической болезнью сердца не менее 1,5-2 месяцев. Платные курсы (по рекомендации врача) длительностью 1-2 недели. Побочные действия: нарушения со стороны иммунной системы: очень редко – анафилактический шок, крапивница. Психические нарушения: очень редко – сонливость. Нарушения со стороны нервной системы: очень редко – головная боль, головокружение. * Нарушения со стороны сосудов: очень редко – сухость во рту, тошнота, боль, жжение и дискомфорт в эпигастральной области, изжога, метеоризм, диарея. * Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко – зуд, сыпь, зуд, гиперемия. Владелец регистрационного удостоверения / Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия, 115407, г. Москва, ул. Судостроительная, д. 41, этаж 1, пом. 12. Тел. факс: +7 (495) 626-47-55.

* Может быть связано с чрезмерно высокой скоростью введения и носит кратковременный характер.

ООО «Векторфарм», 109544, Москва, бульвар Энтузиастов, дом 2, этаж 16, комната 31, тел: +7 (495) 626-47-50

Евгений, 50 лет

Инженер, ведет
малоподвижный
образ жизни, курит,
не следит
за питанием.
Любит футбол.



МЕКСИДОЛ®

Этилметилгидроксипиридина сукцинат

Жалобы: «сдавливающие» головные боли (затылочной-теменной локализации), иногда головокружения, шум в голове непостоянный и усиливающийся при умственной нагрузке, чувство тревоги, трудности на работе («перестал справляться со своими обязанностями»), быстрая утомляемость и забывчивость.

Анамнез: впервые обратился к врачу около года назад в связи с появлением и быстрым прогрессированием вышеописанных жалоб, гипертонический криз 10 лет назад с повышением АД до 200/110 мм рт. ст.

ДИАГНОЗ: ГБ II СТ., ХИМ II СТ., CD 2-го типа, ожирение 1-й степени

Мексидол® – противоишемический препарат, улучшающий когнитивные функции, липидный профиль и снижающий проявление инсулинорезистентности у пациентов с ХИМ на фоне метаболического синдрома.

Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат) входит в:

- Клинические алгоритмы ведения пациентов, раздел «Когнитивные нарушения».
- Департамент здравоохранения Москвы, 2018
- Руководство для врачей «Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром», Танащян М.М., Москва, 2017
- Руководство для врачей «Хроническая ишемия мозга (факторы риска, патогенез, клиника, лечение)», Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Москва, 2016

ООО «ВЕКТОРФАРМ»

дистрибьютор лекарственных препаратов

ООО «НПК «ФАРМАСОФТ»



ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ СРЕДИ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Преимущества сочетания препаратов Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 с базовой терапией:

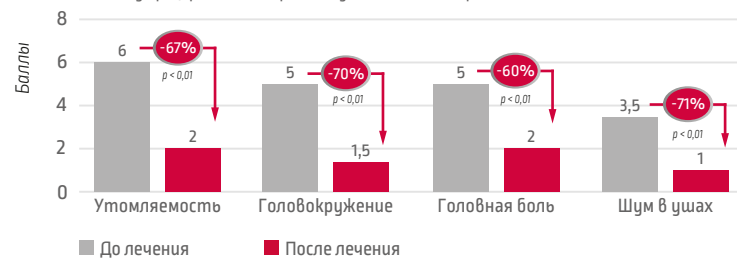
Мексигол® достоверно улучшает оценку когнитивных функций

по шкале MoCA: +3,3 балла к концу лечения (на 74-й день)¹

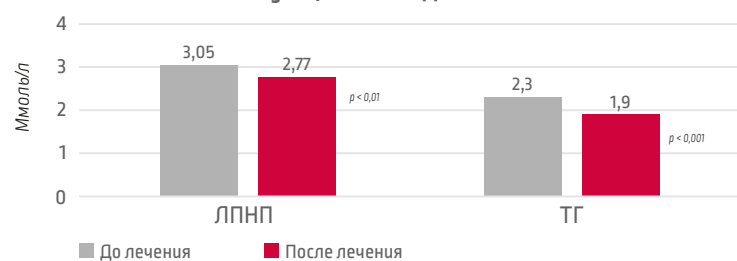
(максимальная динамика отмечена в отношении памяти: +25 % и внимания: +18 %)

Мексигол® достоверно ускоряет регресс неврологических симптомов

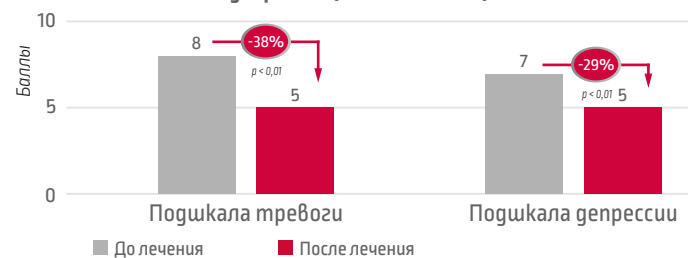
(модифицированный опросник субъективных неврологических симптомов)¹



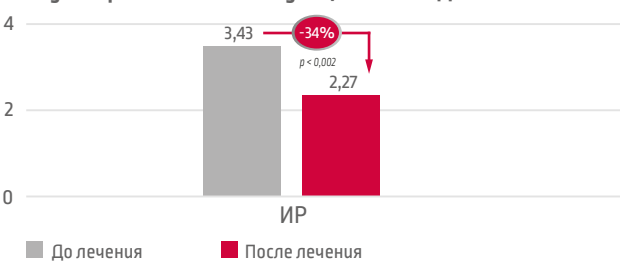
Мексигол® достоверно снижает уровень ЛПНП и ТГ у пациентов с СД 2-го типа²



Мексигол® достоверно снижает уровень тревоги и депрессии (по шкале HADS)¹



Мексигол® достоверно снижает проявление инсулинорезистентности у пациентов с СД 2-го типа²



Последовательная терапия препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250^{1, 2, 3}

Мексигол®, раствор
для в/в или в/м введения,
50 мг/мл, по 5-10 мл в день



min 3 упаковки на курс

Мексигол® ФОРТЕ 250,
по 1 таблетке 250 мг
3 раза в день



min 3 упаковки на курс



**Последовательная и полная терапия необходима для
максимального раскрытия потенциала препарата^{1,2,3}**

¹ Е.И. Чуканова, А.С. Чуканова. 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, № 9, 2019 г. ² М.М. Танашиян, О.В. Лагода, К.В. Антонова. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, № 11, 2012 г.

¹ Е.И. Чуканова, А.С. Чуканова. 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, № 9, 2019 г. ² Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Долгова Н.А. Оптимизация липидснижающей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2016; 2: с. 42-45. ³ Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В. с соавт. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительных периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА) // Журнал неврологии и психиатрии, 2017; 3 (2): 55-64.

Эффективность и безопасность применения этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с хронической ишемией головного мозга

© М.В. ЖУРАВЛЕВА^{1,2}, А.Б. ПРОКОФЬЕВ^{1,2}, С.Ю. СЕРЕБРОВА^{1,2}, Н.С. ВАСЮКОВА³, Е.Ю. ДЕМЧЕНКОВА¹, В.В. АРХИПОВ¹

¹ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБНУ «Федеральный научный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук», Москва, Россия

Резюме

Хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) — распространенный цереброваскулярный синдром, развитие которого ассоциировано с высоким риском нарастания когнитивных, поведенческих, моторных нарушений, формированием зависимости больного от посторонней помощи. Своевременное начало лечения способно замедлить течение заболевания, сделать его более благоприятным. В обзоре представлен анализ результатов клинических исследований, посвященных эффективности этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидол) у пациентов с ХИМ. Отмечена эффективность препарата при купировании когнитивных, аффективных и моторных нарушений. Приведены сведения о хорошей переносимости этилметилгидроксипиридина сукцината.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, когнитивные нарушения, аффективные расстройства, этилметилгидроксипиридина сукцинат, Мексидол, лечение.

Информация об авторах:

Журавлева М.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

Прокофьев А.Б. — <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>

Сереброва С.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>

Васюкова Н.С. — <https://orcid.org/0000-0001-9482-4497>

Демченкова Е.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>

Архипов В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>

Как цитировать:

Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Сереброва 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. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120061119>

Efficacy and safety of ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients with chronic cerebral ischemia

© М.В. ZHURAVLEVA^{1,2}, А.Б. PROKOFIEV^{1,2}, S.YU. SEREBROVA^{1,2}, N.S. VASYUKOVA³, E.YU. DEMCHENKOVA¹, V.V. ARKHIPOV¹

¹Scientific Center for Examination of Medical Devices, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

³Federal Scientific Center-all-Russian Research Skriabin and Kovalenko Institute of Experimental Veterinary Medicine the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Abstract

Chronic cerebral ischemia (CCI) is a common cerebrovascular syndrome, the development of which is associated with a high risk of increasing cognitive, behavioral, and motor disorders, and the formation of a patient's dependence on others. Timely start of treatment can slow down the course of the disease, make it more favorable. The review considers the possibility of using the domestic neuroprotector mexidol in patients with CCI. The results of a series of clinical studies on the use of ethylmethylhydroxypyridine succinate (mexidol) in patients with CCI are analyzed. The effectiveness of the drug in relieving cognitive, affective and motor disorders is noted. Information about the good tolerance of mexidol is presented.

Keywords: chronic brain ischemia, cognitive disorders, affective disorders, ethylmethylhydroxypyridine succinate, Mexidol, treatment.

Автор, ответственный за переписку: Журавлева Марина Владимировна — e-mail: mvzhuravleva@mail.ru

Corresponding author: Zhuravleva M.V. — e-mail: mvzhuravleva@mail.ru

Information about authors:Zhuravleva M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>Prokofiev A.B. — <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>Serebrova S.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>Vasyukova N.S. — <https://orcid.org/0000-0001-9482-4497>Demchenkova E.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>Arkhipov V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>**To cite this article:**

Zhuravleva MV, Prokofiev AB, Serebrova SYu, Vasyukova NS, Demchenkova EYu, Arkhipov VV. Efficacy and safety of ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients with chronic cerebral ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(6):119–124. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120061119>

Хроническая ишемия головного мозга (ХИМ, син.: дисциркуляторная энцефалопатия) — распространенный синдром, ассоциированный с высоким риском прогрессирования и инвалидизации [1, 2]. Своевременное начало лечения способно замедлить прогрессирование заболевания и наступление тяжелой инвалидизации. Большой интерес вызывает возможность применения у больных ХИМ нейтропротекторов, в частности в частности, этилметилгидроксипиридина сукцината, референтным (оригинальным) препаратом которого является Мексидол. Препарат легко проникает через гематоэнцефалический барьер, обладает антиоксидантной и антигипоксической активностью, оказывает мембранопротекторное действие. Препарат улучшает мозговой метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов, оказывает гиполипидемическое действие [3–6].

С целью оценки клинических эффектов этилметилгидроксипиридина сукцината у больных с ХИМ были проанализированы 12 публикаций, посвященных описанию результатов изучения его применения у таких пациентов. Все исследования носили дизайн проспективных, 10 исследований включали группу сравнения, из них 5 были рандомизированными. Пациенты групп сравнения получали базисную терапию, основных групп — базисную терапию и этилметилгидроксипиридина сукцинат всего в исследованиях приняли участие 964 пациента.

**Клинические эффекты применения
этилметилгидроксипиридина сукцината**

При общей оценке эффекта лечения положительный результат («значительное улучшение», «улучшение») имел место у 93,0–95,7% больных, получавших этилметилгидроксипиридина сукцинат, и только у 65% — в группе сравнения ($p<0,05$) [7–9]. Только отдельные пациенты не отмечали эффекта от проведенной терапии. Оценка выраженности положительной динамики была сопоставима по мнению как врача, так и пациентов — после применения препарата на протяжении 60 сут суммарно положительная динамика на фоне лечения зафиксирована в основной группе, по мнению врача, у 66,9% пациентов, по мнению пациентов, у 72,3% (в группе сравнения — у 54,8 и 56,7% соответственно) [10].

При оценке суммарных результатов лечения на основании опросника общего впечатления пациента об улучшении (Patient Global Impression of Improvement) было установлено, что на 14-е сутки лечения в основной группе значения показателя составили $2,01\pm 0,09$ балла, в группе сравне-

ния — $2,9\pm 0,11$ балла, а к окончанию курса лечения значения в обеих группах составили $0,9\pm 0,07$ и $2,8\pm 0,1$ балла соответственно ($p<0,01$) [11]. Улучшение состояния наступило у 42 (93,3,9%) пациентов основной группы, по мнению самих больных, и у 91,1%, по мнению врачей (в группе сравнения 36,7 и 33,6% соответственно, $p<0,01$).

Когнитивные нарушения

Учитывая, что когнитивные нарушения и эмоциональные расстройства являются наиболее частыми проявлениями ХИМ, практически все исследователи оценивали влияние препарата на их состояние. Применение этилметилгидроксипиридина сукцината у большинства пациентов с ХИМ с умеренными и когнитивными нарушениями сопровождается улучшением их состояния, в частности при оценке психического статуса (оценивали по шкале Mini-Mental State Examination — MMSE) [12]. Улучшение в первую очередь заключалось в нормализации памяти, достоверные отличия которой регистрировали при исследовании на 30-е сутки, также имело место улучшение со стороны зрительно-пространственных функций [7, 13]. Одновременно наблюдали повышение концентрации внимания — время выполнения пробы Шульце сокращалось с $54,8\pm 6,9$ до $40,9\pm 3,4$ с ($p<0,01$), в группе сравнения — с $51,8\pm 2,9$ до $47,5\pm 3,2$ с ($p>0,01$) [7]. Также было продемонстрировано достоверное — на 3,3 балла — улучшение когнитивных функций по шкале MoCA [16]. Достоверное улучшение также отмечено при оценке на основании батареи тестов лобной дисфункции, в частности показатели беглости речи в основной группе увеличивались с $1,7\pm 0,4$ до $2,6\pm 0,3$ к 30-м суткам ($p<0,01$), одновременно нарастало количество литеральных ($12,9\pm 0,2$ до $15,9\pm 0,4$ слов; $p<0,01$) и категориальных ($15,1\pm 0,5$ и $17,1\pm 0,4$ слов; $p<0,01$) ассоциаций по сравнению с исходным уровнем [7].

При длительном курсе терапии (74-е сутки) зарегистрировано нарастание суммарного значения по шкале MMSE с $24,8\pm 0,9$ до $28,3\pm 0,9$ балла ($p<0,05$), при этом итоговое различие при сопоставлении с группой сравнения носило достоверный характер ($p<0,01$) [11]. Более значимый эффект при длительном курсе лечения (не менее 2 мес) регистрировали и другие исследователи [14, 16].

Аффективные нарушения

Получены достоверные данные, что применение Мексидола у пациентов ХИМ с аффективными расстройствами сопровождалось уменьшением проявлений депрессии (по шкале Гамильтона), которые с $13,12\pm 3,9$ балла снизились через 1 мес лечения до $10,61\pm 3,52$ балла, а через 2 мес —

до $8,56 \pm 2,6$ балла ($p < 0,01$ по сравнению с исходным уровнем) [14]. При этом в основной группе значительно уменьшилось число пациентов с высокими (18—25 баллов) и умеренными (14—17 баллов) значениями уровня депрессии. В другом исследовании для оценки выраженности депрессии применяли опросник Бека, при этом достоверное уменьшение выраженности аффективных нарушений регистрировали, начиная с 30-х суток лечения ($11,5 \pm 0,7$ и $11,4 \pm 0,5$ балла $p < 0,01$) [7]. Сходная динамика была продемонстрирована и в исследовании Е.И. Чукановой и соавт. [11] — исходно среднее значение по шкале депрессии Бека составило $14,42 \pm 1,71$ балла (депрессивные расстройства имели 35 (77,8%) больных, включенных в исследование), а после окончания курса терапии значения снизились на 68,7% ($p < 0,01$). При этом положительный эффект в группе сравнения не носил статистически значимого характера, имели место достоверные различия итоговых показателей в обеих группах.

Как и в отношении депрессивного расстройства, применение препарата у больных с ХИМ сопровождалось уменьшением выраженности тревожности [16]. Так, было продемонстрировано статистически значимое снижение уровня реактивной тревожности у пациентов основной группы как на 10-е ($49,2 \pm 1,8$ балла), так и на 30-е ($35,7 \pm 2,3$ балла) сутки лечения по сравнению с исходным уровнем и с группой сравнения ($p < 0,05$ и $p < 0,01$) [7]. Характерным оказалось уменьшение выраженности чувства внутреннего напряжения (с $2,8 \pm 0,1$ до $1,4 \pm 0,1$ балла; $p < 0,05$).

При оценке выраженности тревожности по шкале Гамильтона также зарегистрировано улучшение на фоне применения Мексидола к окончанию курса лечения (30-е сутки) — с $21,2 \pm 1,0$ до $11,2 \pm 2,1$ балла ($p < 0,001$) [10]. Указанная динамика отсутствовала в группе сравнения. В целом уменьшение выраженности тревожности различной степени, вплоть до ее полного отсутствия, имело место более чем у 60% больных, получавших этилметилгидроксипиридина сукцинат в течение 8 нед [13].

Астенические и вегетативные расстройства

Прием этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидола) сопровождался снижением выраженности эмоциональных нарушений (раздражительность, чувство внутреннего напряжения и тревоги, сниженный фон настроения) и астенических расстройств (повышенная утомляемость). Достоверное уменьшение среднего рейтингового балла указанных расстройств наблюдали уже на 10-й день лечения ($p < 0,05$), и оно продолжало снижаться к 30-м суткам лечения ($p < 0,01$). Выраженность уменьшения проявлений раздражительности, чувства внутреннего напряжения и тревоги, пониженный фон настроения были достоверно меньше в основной группе по сравнению с группой сравнения на 10-е ($p < 0,05$) и 30-е ($p < 0,01$) сутки исследования [7].

При оценке выраженности проявлений общей астении (оценивали по шкале Multidimensional Fatigue Inventory — MFI-20) у пациентов основной группы выявлено статистически значимое снижение уровней общей астении как на 10-й, так и на 30-й день лечения с $14,8 \pm 0,3$ до $10,9 \pm 0,3$ балла ($p < 0,05$), в группе сравнения — с $15,9 \pm 0,3$ до $15,7 \pm 0,7$ балла ($p > 0,05$), при этом различия между группами на 30-е сутки носили достоверный характер ($p < 0,05$) [7]. Характерным оказалось устранение на фоне терапии такого проявления астенического синдрома, как повышенная раздражительность, уменьшение выраженности которой регистрировали уже на 10-е сутки терапии, указан-

ная тенденция наблюдалась и в последующем, приобретая к концу периода терапии достоверные различия при сопоставлении с группой сравнения ($1,5 \pm 0,2$ и $2,4 \pm 0,2$ балла соответственно, $p < 0,05$) [7]. Назначение Мексидола в значительной степени уменьшало выраженность столь важного проявления астенического синдрома, как эмоциональная лабильность. Положительный эффект наступал уже к 10-м суткам лечения и нарастал до своего максимума на 30-е сутки. Подобная динамика отсутствовала в группе сравнения.

Наряду с регрессом астенического синдрома у больных отмечено уменьшение выраженности тревожности, диссомнических нарушений, улучшение памяти [13]. По мнению большинства авторов, купирование проявлений астенического синдрома наблюдается не менее чем через 2 нед терапии и нарастает в последующем, что свидетельствует о необходимости продолжения терапии не менее 2 мес [14, 15]. Важным следствием устранения эмоциональных нарушений у больных с ХИМ, получавших препарат, явилась нормализация сна. Так, если до начала лечения диссомнические нарушения имели место у 55% пациентов (раннее пробуждение, поверхностный сон и др.), то после окончания лечения улучшение качества сна достигнуто более чем у $1/2$ из них [7]. Коррекция диссомнических расстройств отмечена не во всех исследованиях, что обусловлено неоднородностью их причин и особенностями формирования групп клинического наблюдения [14].

По наблюдению исследователей, изучение применения Мексидола показало, что он устраняет явления метеочувствительности. Так, если до начала лечения ее проявления имелись у 98,6% больных в основной группе и 94,6% — в группе сравнения, то через 3 мес терапии значения составили 53,5 и 67,6% соответственно ($p < 0,05$) [14]. Субъективное улучшение подтверждалось результатами проведения проб оценки состояния вегетативной системы — значения пробы Штанге увеличились с $24,2 \pm 3,8$ до $30,3 \pm 3,2$ с ($p < 0,05$), пробы Генча — с $17,7 \pm 3,1$ до $26,1 \pm 3,8$ с ($p < 0,05$), что достоверно превышало соответствующие показатели в группе сравнения через 3,5 мес [15].

Цефалгический синдром

По данным С.А. Шетекаури [9], до начала исследования головная боль имела у 96% больных с ХИМ, интенсивность ее снижалась уже через 1 нед приема Мексидола, а концу курса терапии она отсутствовала у 35% больных. Максимальный эффект в виде полного отсутствия цефалгии регистрировали через 2 нед приема препарата [14]. Еще более выраженный эффект был зарегистрирован в исследовании Е.В. Болотовой и соавт. [13], которые отметили уменьшение интенсивности головной боли уже через 2 нед лечения и установили полное ее отсутствие у 90% больных основной группы к концу курса терапии. Наряду с купированием цефалгического синдрома авторы отметили уменьшение выраженности тревожных и астенических нарушений. Более выраженный эффект регистрировали при внутривенном введении препарата [6]. Несколько меньший эффект в отношении купирования цефалгического синдрома отмечен в некоторых других исследованиях, что может быть обусловлено различиями наблюдавшихся пациентов [7, 8].

Кохлеовестибулярные и атактические нарушения

Результаты применения этилметилгидроксипиридина сукцината у больных с вертебрально-базиллярной недостаточностью (ВБН) показали его эффективность в отно-

шении устранения таких проявлений, как головокружение системного характера, расстройства слуха (шум в ушах, гипакузия, фотофонии) [6, 9, 13]. Улучшение наступало через 1–1,5 мес от начала терапии и достигало максимума выраженности к окончанию 1 мес терапии. Более быстрое и полное купирование системного головокружения (уменьшение в 2 раза по сравнению с исходным уровнем) достигалось при одновременном применении этилметилгидроксипиридина сукцината и бетастигмина [10]. Положительное влияние на выраженность ряда основных клинических проявлений ВБН, в частности головокружения, было отмечено не всеми исследователями [14].

При лечении пациентов с ВБН наряду с регрессом головокружения отмечено субъективное улучшение слуха, которое имело место у 36,4% пациентов [6]. Улучшение функции слуха, в частности разборчивости речи, наблюдали и в ходе проведения других исследований, однако положительная динамика не носила достоверного характера [14]. Зарегистрировано уменьшение ощущения шума в ушах у пациентов с ХИМ в основной группе от $1,9 \pm 0,2$ до $0,9 \pm 0,2$ балла ($p < 0,05$) через 4 нед.

У пациентов с ХИМ с вестибулярно-атактическими нарушениями на фоне применения Мексидола регистрировали не только субъективное улучшение, но и улучшение координации движений, в частности имели место улучшение походки и повышение устойчивости при выполнении координаторных проб [7, 11, 16]. Авторы отметили достоверно выраженную положительную динамику уже концу 4-й недели терапии, тогда как в других исследованиях статистически значимый эффект регистрировали к 8-й неделе [8, 14]. Применение препарата сопровождалось уменьшением неустойчивости в пробе Ромберга, пошатывания при ходьбе, дисметрии, интенционного тремора [9]. Значительное улучшение состояния было отмечено у 76 (69%) больных, умеренное — у 25 (22,7%), незначительное — у 9 (8%). При оценке тонкой моторики и координации движений по методике Denckl в основной группе на 20-е сутки отмечена позитивная динамика при выполнении заданий на ходьбу и поддержание равновесия ($p < 0,01$), у пациентов достоверно реже отмечали ошибки, использование вспомогательных движений рук и тенденцию к падению [7]. При оценке моторных функций при помощи шкалы оценки двигательной активности (ШОДА) у пожилых было установлено, что у пациентов основной группы исходные значения составили $25,8 \pm 1,9$ балла, на 2-м визите данный показатель увеличился на 7,4 балла и составил $33,2 \pm 2,4$ балла ($p < 0,05$), а на 3-м визите достиг $38,7 \pm 2,1$ балла ($p < 0,01$ по сравнению с исходным уровнем). В группе сравнения динамика по ШОДА была незначительной и не носила достоверного характера [11].

Качество жизни

В основной группе лечение сопровождалось повышением показателей качества жизни при оценке его показателей на основании опросника EQ-5D, значения в основной группе возросли с $72,00 \pm 4,32$ (исходно) до $78,00 \pm 3,96$ балла через 1 мес и до $84,00 \pm 2,54$ балла через 2 мес ($p < 0,01$) [14]. Аналогичным образом при оценке при помощи опросника SF-36 было установлено, что на 74-е сутки лечения у пациентов основной группы отмечена положительная динамика по сравнению как с исходным уровнем, так и при сопоставлении с группой сравнения. Наиболее выраженная

динамика была по доменам «общее состояние здоровья», «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным и физическим состоянием» и «жизненная активность» ($p < 0,01$ для всех показателей) [11].

В целях достижения максимального эффекта терапии рекомендуется начинать лечение с инъекционных форм этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидола) по 500–1000 мг/сут в течение 14 дней, с последующим переходом на пероральную форму препарата Мексидол ФОРТЕ 250 по 750 мг в сутки в течение 2 мес. Оптимальные дозировки, кратность приема, а также продолжительность терапии подбираются врачом в зависимости от клинической картины.

Влияние применения этилметилгидроксипиридина сукцината на лабораторно-инструментальные показатели

Применение этилметилгидроксипиридина сукцината не влияло существенным образом на уровень системного артериального давления (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС), однако в определенной степени усиливало антигипертензивный эффект у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [5, 11]. Изучение состояния церебральной гемодинамики при помощи ультразвуковой доплерографии позволило установить, что у пациентов основной группы имела место нормализация исходно повышенного тонуса церебральных артерий. Достоверное увеличение величины пульсационного индекса, зарегистрированного на средней мозговой артерии, регистрировали уже на 10-е сутки лечения ($p < 0,05$) и с нарастанием в последующем, до 30-х суток [7]. Одновременно восстанавливалась реактивность сосудистого тонуса, о чем свидетельствовали результаты проб с гипо- и гиперкапнией ($0,46 \pm 0,02$ исходно и $0,63 \pm 0,06$ через 30 сут; $p < 0,05$). Более выраженный эффект регистрировали в сосудах вертебрально-базилярной системы, тогда как у пациентов с тяжелым атеросклеротическим поражением интра- и экстракраниальных артерий восстановление сосудистой реактивности оказалось менее выраженным [14]. Также нормализовалась скорость кровотока по вене Розенталя (исходно $23,2 \pm 1,0$ м/с, после лечения $18,8 \pm 1,1$ м/с; $p < 0,01$) и прямому синусу (исходно $32,3 \pm 1,0$ м/с, после лечения $24,3 \pm 1,2$ м/с; $p < 0,01$), что свидетельствовало об облегчении венозного оттока из полости черепа [7].

У больных основной группы на фоне лечения отмечена тенденция к нормализации биоэлектрической активности головного мозга в виде восстановления мощности альфа-ритма, нормализации ее зональных распределений [5, 9].

В клинических условиях продемонстрирована достоверная связь применения препарата у больных с ХИМ и увеличения содержания в крови одного из ключевых антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы ($0,62 \pm 0,02$ усл. ед. исходно и $1,36 \pm 0,09$ усл. ед. на 30-е сутки; $p < 0,05$), повышения общей антиоксидантной активности (АОА; $0,38 \pm 0,03$ усл. ед. исходно и $0,81 \pm 0,7$ усл. ед. на 30-е сутки; $p < 0,01$) плазмы крови и соответствующего снижения концентрации малонового диальдегида ($69,5 \pm 5,4$ мкмоль/л исходно и $57,5 \pm 4,1$ мкмоль/л на 30-е сутки; $p < 0,01$) [7].

На фоне применения этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидола) регистрировали значительное повышение резистентности липопротеиновых структур к перекисному окислению (до нормальных значений, на 44% от исходного уровня), что свидетельствует о вос-

становлении АОА [8]. При этом имело место снижение содержания в крови эндоперекисей (исходно $100,4 \pm 22,4$ и $58,4 \pm 19,7$ усл. ед.; $p < 0,05$) и уровня окисляемости липидов (1156 ± 243 и 1141 ± 249 отн. ед. соответственно; $p < 0,05$). Авторами была установлена статистически значимая зависимость между степенью регресса неврологических симптомов в баллах и исходным уровнем гидроперекисей липидов ($r = 0,41$; $p = 0,019$). В группе сравнения указанные изменения отсутствовали. Также была отмечена тенденция к обратной корреляции между степенью клинического улучшения в результате лечения препаратом и эндогенной АОА ($r = -0,35$; $p = 0,058$).

У больных основной группы имело место купирование ряда проявлений метаболического синдрома в виде достоверного снижения уровня в крови липопротеидов низкой плотности (с $3,05 \pm 0,84$ до $2,77 \pm 0,67$ ммоль/л после лечения; $p < 0,01$) и триглицеридов ($2,3 \pm 0,94$ и $1,9 \pm 0,77$ ммоль/л соответственно; $p < 0,001$) [12]. При этом снижение концентрации общего холестерина оказалось менее значимым (исходно $6,5 \pm 1,23$ ммоль/л, после лечения $6,27 \pm 1,08$ ммоль/л; $p > 0,05$). Также имело место достоверное снижение уровня С-пептида в крови с $4,03 \pm 2,52$ до $2,7 \pm 1,09$ ммоль/л ($p < 0,003$). У больных наблюдали уменьшение выраженности инсулинорезистентности, улучшение гликемических показателей, у части больных, включенных в исследование, имело место снижение потребности в применяемых гипогликемических и липидснижающих препаратах. На фоне использования этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с исходно повышенной скоростью агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, имела место ее нормализация, тогда как у больных с нормальными показателями агрегации ее изменения отсутствовали.

Переносимость

Во всех исследованиях Мексидол показал высокую безопасность и переносимость. В большинстве исследований [5–7, 9–14, 16] случаев развития нежелательных эффектов зарегистрировано не было. Не отмечено нежелательных взаимодействий этилметилгидроксипиридина сукцината с другими препаратами (антигипертензивными, антиагрегантами и др.) и клинически значимых изменений показателей систолического и диастолического АД, ЧСС, температуры тела, мониторинг биохимических показателей крови также не выявил значимых изменений изучавшихся параметров [7, 9, 10, 11]. При внутривенном болюсном введении препарата некоторые пациенты отмечали ощущение жара в области лица, дальнейшее внутривенное капельное введение препарата полностью устраняло эти явления [14]. У отдельных пациентов были зафиксированы появление дискомфорта в эпигастальной области, ощущение тошноты, развитие аллергической реакции в виде по-

явления кожных высыпаний легкой степени выраженности [13]. Суммарная частота нежелательных реакций в анализируемой серии исследований составила 0,31% ($n = 3$).

Заключение

Результаты анализа большого количества клинических исследований, посвященных изучению результатов применения препарата этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол) у пациентов с ХИМ, продемонстрировали его эффективность и хорошую переносимость препарата вне зависимости от форм введения. На фоне последовательной терапии препаратом в большинстве исследований отмечен регресс аффективных нарушений (уменьшение выраженности тревожности, депрессивных проявлений, астенических функций). Представляется важным, что в результате проводимого лечения не только нормализовался эмоциональный фон пациентов, но и купировались вегетативные нарушения, зачастую снижающие качество жизни больного, значительно уменьшалась выраженность цефалгического синдрома и диссомнических нарушений. Также важно, что наступление положительного эффекта регистрировали не сразу после начала терапии, действие препарата реализовывалось на протяжении 1–2 нед и нарастало в последующем, что делает необходимым его повторное курсовое назначение. Наряду с купированием субъективных проявлений заболевания применение этилметилгидроксипиридина сукцината приводило к регрессу очагового неврологического дефицита, в первую очередь обусловленного поражением структур, кровоснабжающихся из вертебрально-базилярной системы.

Препарат хорошо переносится, его назначение отличается небольшим количеством нежелательных побочных эффектов. Важно, что препарат хорошо сочетается с одновременным приемом других лекарственных средств, необходимых для лечения больного с ХИМ, случаев негативного лекарственного взаимодействия зарегистрировано не было. Напротив, применение препарата в комплексной терапии у определенного числа пациентов обеспечивает повышение эффективности антигипертензивной терапии, повышает эффективность гиполипидемической и сахароснижающей терапии.

Применение методологии доказательной медицины, мониторинг эффективности и безопасности фармакотерапии позволяют оптимизировать ведение пациентов, страдающих хронической ишемией головного мозга, и выработать персонализированные подходы к их лечению.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Тяжелников А.А., Пышкина Л.И. Патогенез хронических расстройств мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(12):70–77. Kamchatnov PR, Chugunov AV, Tyazhel'nikov AA, Pyshkina LI. Patogenezh hronicheskikh rasstroystv mozgovogo krovoobrashcheniya. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(12):70–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201711712270-77>
2. Пышкина Л.И., Абиева А.Р., Камчатнов П.Р., Ясаманова А.Н., Кабанов А.А., Дарвиш Н.А., Тяжелников А.А., Силина Е.В., Шурыгин С.Н. Течение цереброваскулярной патологии у больных со стенозирующим поражением сонных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;9(2):24–29. Pyshkina LI, Abieva AR, Kamchatnov PR, Yasamanova AN, Kabanov AA, Darvish NA, Tyazhel'nikov AA, Silina EV, Shurygin SN. Tchenie cerebro-

- vaskulyarnoj patologii u bol'nyh so stenoziruyushchim porazheniem sonnyh arterij. *Zhurnal Nevrologii i Psihatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;9(2):24-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181180928>
3. Карпикова Н.И., Петерюхина А.А. Применение препарата Мексидол для лечения больных с заболеваниями сосудов головного мозга. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;1:32-37. Karpikova NI, Peteryuhina AA. Primenenie preparata Meksidol dlya lecheniya bol'nyh s zabolevaniyami sosudov golovnog mozga. *Byulleten' Eksperimental'noj Biologii i Mediciny*. 2006;1:32-37. (In Russ.).
 4. Шулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(12):87-93. Shchul'kin AV. Sovremennye predstavleniya ob antigipoksicheskom i antioksidantnom effektah meksidola. *Zhurnal Nevrologii i Psihatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(12):87-93. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812287>
 5. Шалашова М.Л., Дудаева Н.Г., Головачева Т.В. Применение Мексидола в комбинированной терапии с традиционными антигипертензивными средствами у больных артериальной гипертензией с признаками хронической церебрально-сосудистой недостаточности. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;1:152-155. Shalashova ML, Dudaeva NG, Golovacheva TV. Primenenie Meksidola v kombinirovannoj terapii s tradicionnymi antigipertenzivnymi sredstvami u bol'nyh arterial'noj gipertenziej s priznakami hronicheskoy cerebral'no-sosudistoj nedostatochnosti. *Byulleten' Eksperimental'noj Biologii i Mediciny*. 2006;1:152-155. (In Russ.).
 6. Семченко Л.Н., Дроздова Т.В., Зиновьева М.Н. Применение препарата Мексидол для лечения больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью с вестибулокохлеарными проявлениями. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;1:75-79. Semchenko LN, Drozdova TV, Zinov'eva MN. Primenenie preparata Meksidol dlya lecheniya bol'nyh s hronicheskoy cerebrovaskulyarnoj nedostatochnost'yu s vestibulokohlearnymi proyavleniyami. *Byulleten' Eksperimental'noj Biologii i Mediciny*. 2006;1:75-79. (In Russ.).
 7. Абраменко Ю.В. Оценка клинической эффективности, вазоактивного и метаболического эффектов мексидола у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(11):35-41. Abramenko YuV. Ocenka klinicheskoy effektivnosti, vazoaktivnogo i metabolicheskogo effektov meksidola u pacientov pozhilogo vozrasta s discirkulyatornoj encefalopatiej. *Zhurnal Nevrologii i Psihatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(11):35-41. (In Russ.).
 8. Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танащян М.М., Суслина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2006;1:33-36. Smirnova IN, Fyodorova TN, Tanashyan MM, Suslina ZA. Klinicheskaya effektivnost' i antioksidantnaya aktivnost' Meksidola pri hronicheskikh cerebrovaskulyarnykh zabolevaniyah. *Atmosfera. Nervnye Bolezni*. 2006;1:33-36. (In Russ.).
 9. Шетекаури С.А. Современные возможности антиоксидантной терапии и опыт лечения Мексидолом больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;1:156-159. Shetekaury SA. Sovremennye vozmozhnosti antioksidantnoj terapii i opyt lecheniya Meksidolom bol'nyh s hronicheskoy cerebrovaskulyarnoj nedostatochnost'yu. *Byulleten' Eksperimental'noj Biologii i Mediciny*. 2006;1:156-159. (In Russ.).
 10. Дума С.Н. Лечение головокружения у пожилых пациентов с хронической цереброваскулярной патологией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):55-59. Duma SN. Lechenie golovokruzheniya u pozhilykh pacientov s hronicheskoy cerebrovaskulyarnoj patologiej. *Nevrologiya, Nejropsihiatriya, Psihosomatika*. 2018;10(1):55-59. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-55-59>
 11. 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. Chukanova EI, Chukanova AS, Mamaeva HI. Rezul'taty issledovaniya effektivnosti i bezopasnosti primeneniya meksidola u pacientov s hronicheskoy ishemiej mozga. *Zhurnal Nevrologii i Psihatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(2):71-74. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20151152171-74>
 12. Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112:11:21-26. Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV. Hronicheskie cerebrovaskulyarnye zabolevaniya na fone metabolicheskogo sindroma: novye podhody k lecheniyu. *Zhurnal Nevrologii i Psihatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112:11:21-26. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201611691106-110>
 13. 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, Lushpaj TYu, Kovrigina IV. Povyshenie effektivnosti lecheniya gipertonicheskoy encefalopatii preparatom meksidol. *Zhurnal Nevrologii i Psihatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118:4:61-64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184161-64>
 14. Янишевский С.Н. Опыт применения препарата мексидол в лечении хронической недостаточности мозгового кровообращения у пациентов со стенозирующе-окклюзирующим поражением магистральных брахиоцефальных сосудов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;1:159-163. Yanishevskij SN. Opyt primeneniya preparata meksidol v lechenii hronicheskoy nedostatochnosti mozgovogo krovoobrashcheniya u pacientov so stenoziruyushche-okklyuziruyushchim porazheniem magistral'nykh brahicefal'nykh sosudov. *Byulleten' Eksperimental'noj biologii i Mediciny*. 2006;1:159-163. (In Russ.).
 15. 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, Deryugina AV, Gustov AV. Sistemnoe stresslimitiruyushchee dejstvie meksidola pri hronicheskoy ishemii golovnog mozga. *Zhurnal Nevrologii i Psihatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116:4:28-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20161164128-31>
 16. 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):1-15. 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. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(9):1-15. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911909139>

Поступила 18.05.20

Received 18.05.20

Принята к печати 19.05.20

Accepted 19.05.20