

Результаты клинических исследований эффективности и безопасности применения препаратов этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с хронической ишемией головного мозга

© М.В. ЖУРАВЛЕВА^{1,2}, П.Р. КАМЧАТНОВ³, Н.С. ВАСЮКОВА⁴, В.В. АРХИПОВ¹, Е.В. КУЗНЕЦОВА⁵, Т.Р. КАМЕНЕВА⁶, С.Ю. СЕРЕБРОВА^{1,2}

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;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБНУ «Федеральный научный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. К.И. Скрябина и Я.П. Коваленко Российской академии наук», Москва, Россия;

⁵ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия;

⁶ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.П. Кончаловского» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Резюме

Хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) — распространенный синдром, который при отсутствии адекватной терапии характеризуется прогрессирующим течением, нарастанием когнитивных, эмоциональных, двигательных и других нарушений, в итоге приводящих к стойкой инвалидизации пациента. При лечении больных с ХИМ показано применение препаратов с мультимодальным нейропротективным действием. Приведены результаты анализа серии клинических исследований препаратов Мексидол и Мексидол ФОРТЕ у пациентов с ХИМ. Рассматриваются эффекты препарата в отношении когнитивных, эмоциональных, астенических, вегетативных и других проявлений ХИМ. Делается вывод о целесообразности последовательного применения препаратов Мексидол и Мексидол ФОРТЕ у таких больных.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, когнитивные нарушения, эмоциональные нарушения, Мексидол, лечение.

Информация об авторах:

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

Камчатнов П.Р. — <https://orcid.org/0000-0001-6747-3476>

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

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

Автор, ответственный за переписку: Журавлева М.В. — e-mail: mvzhuravleva@mail.ru

Кузнецова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1262-4430>

Каменева Т.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-8358-7921>

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

Как цитировать:

Журавлева М.В., Камчатнов П.Р., Васюкова Н.С., Архипов В.В., Кузнецова Е.В., Каменева Т.Р., Сереброва С.Ю. Результаты клинических исследований эффективности и безопасности применения препаратов этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(11):29–39. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212211129>

Results of clinical studies of the efficacy and safety of the use of ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients with chronic cerebral ischemia

© M.V. ZHURAVLEVA^{1,2}, P.R. KAMCHATNOV³, N.S. VASYUKOVA⁴, V.V. ARKHIPOV¹, E.V. KUZNETSOVA⁵, T.R. KAMENEVA⁶, S.YU. SEREBROVA^{1,2}

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

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

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Skriabin and Kovalenko Institute of Experimental Veterinary Medicine, Moscow, Russia;

⁵Research Institute for Healthcare and Medical Management, Moscow, Russia;

⁶Konchalovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

Chronic cerebral ischemia (CCI) is a common syndrome that, in the absence of adequate therapy, is characterized by a progressive course, an increase in cognitive, emotional, motor and other disorders, eventually leading to persistent disability of the patient. In the treatment of patients with CCI, the use of drugs with a multimodal neuroprotective effect is indicated. The results of the analysis of a series of clinical trials of the drugs Mexidol and Mexidol FORTE in patients with CCI are presented. The effects in relation to cognitive, emotional, asthenic, vegetative and other manifestations of CCI are considered. It is concluded that it is advisable to consistently use the drugs Mexidol and Mexidol FORTE in such patients.

Keywords: chronic cerebral ischemia, cognitive impairment, Mexidol, emotional disorders, treatment.

Information about the authors:

Zhuravleva M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

Kamchatnov P.R. — <https://orcid.org/0000-0001-6747-3476>

Vasyukova N.S. — <https://orcid.org/0000-0001-9482-4497>

Arkhipov V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>

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

Kuznetsova E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1262-4430>

Kameneva T.R. — <https://orcid.org/0000-0002-8358-7921>

Serebrova S.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>

To cite this article:

Zhuravleva MV, Kamchatnov PR, Vasyukova NS, Arkhipov VV, Kuznetsova EV, Kameneva TR, Serebrova SYu. Results of clinical studies of the efficacy and safety of the use 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*. 2022;122(11):29–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212211129>

Хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) — распространенный синдром, который при отсутствии адекватной терапии характеризуется прогрессирующим течением, нарастанием когнитивных, эмоциональных и других нарушений, приводящих к стойкой инвалидизации [1–3]. Лечение пациентов с ХИМ направлено на устранение основных факторов сердечно-сосудистого риска (коррекция уровня артериального давления (АД), липидного и углеводного обмена), улучшение церебрального кровообращения, устранение наиболее значимых проявлений заболевания (когнитивные и эмоциональные нарушения), снижающих качество жизни [4–6]. Важным способом замедлить прогрессирование патологического процесса является реконструктивная операция на магистральных артериях головы [7, 8].

Важнейшим направлением лечения таких пациентов является нейропротективная терапия, направленная на прерывание каскада патобиохимических реакций, обеспечивающая поддержание жизнедеятельности клеток мозга в условиях гипоксии за счет воздействия на такие процессы, как перекисное окисление липидов (ПОЛ), оксидантный стресс, лактатацидоз, нарушение целостности клеточных мембран и др. Особый интерес представляют препараты с мультимодальным действием, среди которых наиболее изученным является Мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат). Мексидол быстро всасывается в кишечнике, распределяется в органы и ткани, в том числе в головной мозг, проникая через гематоэнцефалический барьер [9, 10]. Антигипоксанта́нная активность сукцината связана с поддержанием в условиях гипоксии активности сукцинат-оксидазного звена цикла Кребса, которое в условиях гипоксии угнетается позже НАД-зависимых оксидаз, что позволяет определенное время поддерживать энергопродукцию в клетке при наличии в митохондриях субстрата окисления — сукцината. Янтарная кислота может реализовать свои эффекты через рецептор сукцината GPR91, расположенный на цитоплазматической мембране клеток и сопряженный с G-белком. Активация рецептора увеличивает реабсорбцию фосфата и глюкозы, стимулирует глюконеогенез [11, 12].

Препарат оказывает мембранопротективное действие, улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Обладает гиполипидемическим действием, уменьшает уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Уменьшает ферментативную токсемию и эндогенную интоксикацию при остром панкреатите [11–14]. Мексидол ингибирует процессы ПОЛ, повышает активность супероксиддисмутазы, уменьшает вязкость мембраны, увеличивает ее текучесть, модулирует активность ряда мембраносвязанных ферментов (фосфоэстераза, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепиновый, ГАМК, ацетилхолиновый), усиливая их способность связывания с лигандами, обеспечивая качество синаптической передачи. Мексидол повышает активность аэробного гликолиза в условиях гипоксии с увеличением образования АТФ [10, 11]. Под влиянием Мексидола усиливается действие транквилизаторов, нейролептиков, антидепрессивных, гипнотиков и др., что позволяет снижать их дозы и уменьшать побочные эффекты [12]. Вследствие перечисленных эффектов Мексидол реализует выраженное антиоксидантное, антигипоксанта́нное, антистрессовое, ноотропное, вегетостабилизирующее и анксиолитическое действие.

Изучение клинической эффективности Мексидола у больных с ХИМ

Обилие фармакологических эффектов Мексидола явилось основанием для изучения возможности его применения у пациентов с ХИМ. Оценке эффективности и безопасности применения Мексидола у больных с ХИМ посвящены 13 сравнительных проспективных исследований (из них 7 рандомизированных контролируемых, 2 неконтролируемых, одно многоцентровое плацебо-контролируемое), в которых приняли участие в общей сложности 1402 больных (782 мужчины и 620 женщин) среднего и пожилого возраста. В ходе исследования пациенты основных групп (ОГ) получали Мексидол, групп сравнения (ГС) — плацебо или только базисную терапию. Во всех исследованиях представлены сведения о сопоставимости ОГ и ГС

по основным клиническим и демографическим показателям, характеру сопутствующей терапии, характеру нежелательных явлений (НЯ).

В качестве первичных конечных точек исследований были выбраны клинические исходы заболевания. С этой целью оценивались общая клиническая эффективность, динамика жалоб и неврологической симптоматики. Применялись модифицированный опросник общего здоровья (GHQ-28), шкалы общего впечатления (CGI); субъективной оценки состояния (шкала PGI-I); удовлетворенности своим состоянием (EQ-5D); качества жизни (SF-36). Вторичные конечные точки включали суррогатную оценку исходов, в частности влияния терапии на наиболее значимые для больного проявления ХИМ: выраженность астенического синдрома (шкала Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20), качества сна (анкета Федерального сомнологического центра), цефалгического, астенического и вегетативного синдромов. Оценивали выраженность вестибулокохлеарных расстройств, мозжечкового синдрома, неврологической симптоматики, динамику основных субъективных неврологических симптомов (стандартизированная рейтинговая 5-балльная шкала, модифицированный опросник субъективных неврологических симптомов (ОСНС)). Степень редукции неврологических симптомов, в том числе нарушений равновесия, ходьбы и тонкой моторики, оценивалась по шкале NIH-NINDS и методике M. Denckla, шкале оценки двигательной активности у пожилых (ШОДА), опроснику Тинетти (ОТ).

Изучение состояния когнитивных функций проводилось при помощи краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), тестов рисования часов, запоминания 10 слов, пробы Шульце. Исследование эмоционального состояния включало оценку тяжести депрессивных и тревожных нарушений по шкалам депрессии и тревожности Бека (ШДБ и ШТБ соответственно), тревоги и депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), опроснику Гамильтона (HDRS/HARS), уровня тревоги по шкале Спилбергера (ШТТ). Состояние вегетативной нервной системы оценивалось на основании индекса Кердо, пробы с произвольной задержкой дыхания Штанге и Генча (ПШГ), шкалы вегетативного статуса А.М. Вейна. В каждом исследовании оценивалась переносимость препарата, регистрировались все НЯ, тяжелые НЯ, оценивалась их связь с приемом препарата.

Результаты общей оценки эффективности лечения

В исследовании М.Л. Шалашовой и соавт. [15] показатели выраженности вегетативных, психастенических и когнитивных расстройств в ОГ имели отчетливую положительную динамику к 6–7-му дню исследования. Пациенты отмечали снижение физической и умственной утомляемости, уменьшение «тугоподвижности» мышления. На 21-й день терапии 80% больных ОГ отметили достоверное уменьшение интенсивности головных болей, шума в ушах и голове (в ГС — 10%). Наиболее стойким симптомом оказалось головокружение, полного устранения проявлений этого симптома удалось достичь только у пациентов ОГ. Положительный эффект отмечен у 69 (93,2%) пациентов ОГ, хороший и очень хороший эффект — у 52,2% больных ОГ и у 20% — ГС [16]. Разница суммарного балла, отражающая динамику субъективных проявлений заболевания до и после лечения, в ОГ оказалась достоверно большей, чем в ГС

($5,7 \pm 2,9$ и $2,9 \pm 2,1$ балла соответственно, $p=0,0045$). Наиболее выраженная динамика наблюдалась в отношении таких показателей, как повышенная утомляемость, ощущение шума в голове, эмоциональная лабильность, тревожность и депрессия (отличия по сравнению с исходными показателями носили достоверный характер). Результаты сходного по дизайну исследования (103 больных с ХИМ) продемонстрировали, что в результате лечения состояние 69% больных улучшилось значительно, 22,7% — умеренно и только 8% — незначительно [17].

При назначении Мексидола положительный эффект от проводимой терапии наблюдался у пациентов как с ХИМ, так и с перенесенными асимптомными инфарктами головного мозга [18]. К 60-му дню лечения в ОГ очень хороший результат, по мнению врача, наблюдался у 24,5% пациентов, хороший — у 42,4%, минимальное улучшение — у 27,6%, не отмечено изменений у 5,5%; в ГС эффективность лечения составила 18,4, 36,4, 32,6 и 12,6% соответственно. По мнению пациентов, на 60-й день лечения в ОГ существенное улучшение наблюдалось в 27,8% случаев, незначительное — в 44,5%, состояние не изменилось у 27,7% больных; в ГС эти показатели составили 19,2, 37,5 и 42,3% соответственно, 1% больных сообщили о незначительном ухудшении. После окончания курса терапии Мексидолом число пациентов с ХИМ с отсутствием жалоб увеличилось в 3 раза по сравнению с исходным [19]. Наиболее часто купировались жалобы на головную боль (90%), ощущение слабости (66%), тревожность (31%), ухудшение памяти (55%) и снижение внимания (50%), все отличия носили статистически значимый характер по сравнению с ГС ($p<0,01$). Еще более высокие показатели эффективности терапии Мексидолом у больных с ХИМ были установлены в исследовании Е.И. Чукановой и соавт. [20]. Через 74 дня последовательной терапии (внутривенное введение Мексидола с последующим пероральным приемом Мексидола ФОРТЕ 250) эффект был расценен как отличный 43,3% пациентами, хороший — 46,7%, удовлетворительный — 10%, положительная оценка терапии была дана врачами-исследователями в 93,3% случаев (в ГС — 36,7%).

Оценка суммарного балла тяжести клинических проявлений у больных с ХИМ была проведена после последовательного парентерального (14 сут) и перорального (3 мес) приема Мексидола [21]. Исходные значения оценки состояния составили 16,6 [16,1; 19,1] и 17,7 [16,0; 19,8] балла, через 2 нед — 8,5 [6,9; 9,6] и 12,2 [10,7; 14,3] балла ($p<0,05$), через 3,5 мес — 8,0 [6,5; 10,6] и 15,2 [10,7; 19,0] балла ($p<0,05$) соответственно. В другом исследовании при назначении Мексидола больным с ХИМ значительное улучшение состояния с уменьшением или полным купированием симптомов отметили 89% пациентов, положительная оценка терапии была дана врачом-исследователем у 90% больных [22].

Оценка когнитивных функций

Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования показали, что разница между концом и началом терапии (V5—V0) в ОГ составила 4,22 балла, в ГС — 2,17 балла. Среднее значение разности (отличия) между группами: 2,05 балла. Нижняя граница 95%-ного доверительного интервала для разности средних является положительной величиной, что позволяет констатировать превосходящую эффективность препарата Мексидол + Мексидол ФОРТЕ 250 над Плацебо. Значимая положительная

динамика в ОГ наблюдалась начиная со 2-го визита (окончание курса парентеральной терапии) и продолжала нарастать в ходе исследования [23]. В исследовании Янишевского С.Н. на фоне парентерального применения Мексидола и перорального — Мексидол ФОРТЕ 250 больными с ХИМ через 74 дня от начала лечения значения по шкале МоСА увеличились на $3,3 \pm 0,7$ балла ($p < 0,05$), максимальная динамика отмечена в отношении зрительно-конструктивных навыков (прирост на 19%) и памяти (на 25%). При последовательной терапии Мексидолом (14 дней внутривенно капельно по 500 мг 1 раз/сут, затем Мексидол ФОРТЕ 250 по 250 мг 3 раза/сут в течение 60 сут) показатели МоСА в ОГ составили на момент начала исследования $24,0 \pm 2,4$ балла, в ГС — $24,6 \pm 2,6$ балла. К периоду окончания исследования значения составили $27,2 \pm 2,0$ и $25,8 \pm 2,3$ балла ($p < 0,001$) соответственно. В ОГ значительная положительная динамика отмечена в первую очередь в отношении показателей внимания, кратковременной памяти, исполнительных функций [24].

Прирост значений по шкале МоСА сопровождался аналогичной динамикой при обследовании с применением опросника MMSE. Применение Мексидола у пациентов с ХИМ статистически значимо улучшало когнитивные показатели уже к 14-му дню терапии — исходные значения MMSE в ОГ составили $26,1$ [24,9; 27,4] балла, через 14 сут — $27,6$ [26,5; 29,8] балла ($p < 0,05$), в ГС — $26,0$ [24,8; 27,6] и $26,0$ [24,8; 27,3] балла соответственно, значения оценки по опроснику МоСА — $23,5$ [23,0; 23,8] и $25,2$ [24,8; 25,4] балла в ОГ ($p < 0,05$); $23,6$ [23,2; 24,0] и $23,9$ [23,5; 24,1] балла в ГС ($p > 0,05$) [21]. По данным С.Н. Янишевского, на момент включения в исследование когнитивные нарушения различной степени выраженности наблюдались у 56% больных ОГ, общая сумма баллов MMSE составляла $24,2 \pm 1,4$, через 1 мес терапии — $25,3 \pm 1,1$ и через 2 мес — $27,0 \pm 1,2$ ($p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем) [24].

Итогом исследования явилось выявление улучшения состояния памяти в первую очередь кратковременной при приеме Мексидола. Так, выраженная положительная динамика по субтесту оценки памяти опросника MMSE у пациентов с ХИМ была зарегистрирована на 30-е сутки терапии по сравнению как с исходным уровнем ($p < 0,01$), так и с ГС ($p < 0,05$). Также у больных ОГ имело место уменьшение выраженности нейродинамических нарушений (способность к концентрации и поддержанию внимания, скорость образования ассоциаций и речевой продукции), которое наблюдалось уже после 30 сут приема препарата ($p < 0,01$). Совокупность положительных изменений состояния когнитивных функций подтверждалась увеличением суммарных значений по шкале MMSE после курса приема Мексидола. Среднее значение увеличилось на $3,5$ балла ($24,8 \pm 0,9$ балла в начале лечения и $28,3 \pm 0,9$ балла после его окончания, $p < 0,05$), при этом значения в ГС до и после лечения составили $25,1 \pm 1,1$ и $25,6 \pm 0,8$ балла ($p > 0,05$) [25].

Положительные результаты были получены и в другом исследовании, в котором у 50% пациентов с ХИМ имели место когнитивные нарушения. В ОГ через 8 нед произошли более значимые изменения по тесту рисования часов — динамика среднего балла составила $0,95$ по сравнению с ГС, где разница была $0,54$ ($p < 0,02$). Контрольное тестирование выявило достоверную положительную динамику по шкалам MMSE и МоСА в ОГ [19]. Исходно значения МоСА в ОГ $24,3 \pm 0,7$ и $24,4 \pm 0,7$ балла, после лечения $24,6 \pm 0,9$ и $26,5 \pm 0,9$ балла ($p < 0,05$). Число пациентов, предъявляв-

ших жалобы на снижение памяти, сократилось в 2 раза через 8 нед ($p < 0,05$), в ГС динамики не наблюдалось [15].

Показано улучшение концентрации внимания (проба Шульте) у пациентов с ХИМ на фоне применения Мексидола. Статистически значимая положительная динамика в ОГ наблюдалась к 30-му дню терапии, время выполнения пробы уменьшилось с $54,8$ до $40,9$ с в ОГ, по сравнению с $51,8$ до $47,5$ с в ГС (отличия между группами достоверны, $p < 0,05$) [26]. В последующем, до 2-го месяца терапии, наблюдалось дальнейшее улучшение внимания в ОГ. После курса лечения улучшение концентрации внимания отмечено у 55% пациентов ОГ [19]. Суммарный прирост показателей субтеста опросника МоСА, характеризующего способность к концентрации, составил 18% на фоне парентерального введения Мексидола и перорального приема Мексидола ФОРТЕ 250 через 74 дня лечения [20].

В исследовании МЕМО изменения результатов выполнения теста замены цифровых символов на визитах 2, 4 и 5 сравнивали с исходными. Статистически достоверные различия между ОГ и ГС отмечались уже через 14 дней внутривенного введения Мексидола и 1 мес приема Мексидола ФОРТЕ 250. Медианы абсолютной динамики баллов данного теста на визите 5 по сравнению с исходным уровнем составили 8 [4; 15] баллов в ОГ и 5 [0; 10] баллов в ГС ($p = 0,0001$) [23].

Астенический синдром

При оценке выраженности астении зарегистрировано уменьшение ее выраженности уже на 10-е сутки лечения, в последующем, на 30-е сутки лечения, продолжала уменьшаться представленность как общей астении, так и физической и психической ее составляющих (опросник MFI-20) [27]. На момент включения в исследование выраженность астении в ОГ составила 66 [58; 73] баллов, что соответствовало выраженной астении. К 14-му дню на фоне внутривенного капельного введения Мексидола (500 мг 1 раз в сутки) отмечено статистически значимое уменьшение показателя до 59 [49; 64] баллов ($p < 0,01$). Такая же тенденция сохранялась при последующем приеме Мексидола ФОРТЕ 250 по 250 мг 3 раза в сутки — до 45 [34; 57] баллов ($p < 0,01$ по сравнению с исходным уровнем). Авторы отметили связь выраженности астении и уровня тревоги ($r = 0,605$, $p < 0,01$) и депрессии ($r = 0,618$, $p < 0,01$).

Ранее наступление противоастенического эффекта у пациентов с ХИМ было обнаружено и в результате другого проведенного исследования, в ходе которого уменьшение значений по шкале MFI-20 был отмечено уже после 2-недельного курса внутривенного введения Мексидола [24]. При последующем применении Мексидола ФОРТЕ 250 значения данного показателя достигали практически нормальных значений. Динамика оказалась значительно более выраженной в ОГ по сравнению с ГС (исходные показатели $56,4 \pm 3,5$ и $54,9 \pm 4,2$ балла, после окончания курса терапии — $32,0 \pm 4,1$ и $49,9 \pm 3,1$ балла, $p < 0,05$). Наиболее выраженное улучшение отмечалось в отношении физической и психической астении, а также пониженной активности.

Купирование проявлений астении сопровождалось значительным снижением выраженности утомляемости и ощущения общей слабости. Положительный эффект регистрировался начиная с 10 сут лечения и продолжал нарастать в последующем [27]. Сопоставимые данные получены С.Н. Янишевским [24], однако жалобы на утомляемость достоверно уменьшились у пациентов, получавших

Мексидол, лишь к концу 2-го месяца лечения. В ГС достоверной динамики указанных жалоб по сравнению с исходными показателями не наблюдалось даже к концу 2-го месяца лечения.

В исследовании МЕМО показано, что средние значения абсолютной динамики баллов по шкале астении MFI-20 на визите 5 по сравнению с исходным уровнем составили $-8,33 \pm 12,68$ балла в ОГ и $-4,80 \pm 11,42$ балла в ГС, различия между группами статистически значимы ($p=0,010$) [23]. Статистически значимые различия значений абсолютной динамики по шкале MFI-20 между группами отмечены спустя 1 мес приема Мексидола ФОРТЕ 250. Ранее было показано, что наряду с купированием основных проявлений астении у значительной части пациентов ОГ уменьшалась выраженность или полностью регрессировали головная боль, тревожность и нарушения концентрации внимания [19].

Эмоциональные нарушения

На фоне применения Мексидола значительно сокращается число пациентов с жалобами на подавленное настроение и апатию [26]. Уровень депрессии у пациентов ОГ по HDRS с $13,12 \pm 3,90$ балла через 1 мес лечения снизился до $10,61 \pm 3,52$ балла, а через 2 мес — до $8,56 \pm 2,60$ балла. Исходно доля больных с высокими значениями по HDRS (>14 баллов) составляла 50%, у 32% наблюдалась умеренная депрессия (14–17 баллов), у 18% — выраженная (18–25 баллов). Через 1 мес терапии доля пациентов с высокими значениями сократилась до 28%, а к окончанию курса лечения — до 6%. В ГС доля пациентов с высокими значениями HDRS к окончанию срока лечения составляла 12%. Максимально выраженное положительное влияние Мексидола на уровень депрессии (оценивался на основании ШДБ) у пациентов с ХИМ имело место через 2 мес терапии ($p<0,01$) только к окончанию курса лечения [27].

В исследовании Е.И. Чукановой и соавт. [26] также проводилась оценка выраженности депрессии. При визите 1 у всех больных, вошедших в исследование, выявлялись изменения в эмоциональной сфере, значение по ШДБ в ОГ составило $14,42 \pm 1,71$ балла, в ГС — $13,27 \pm 1,35$ балла. При сравнении результатов тестирования в конце исследования отмечалось статистически значимое снижение выраженности депрессии в ОГ по сравнению с ГС ($p<0,01$). Однако в исследовании Е.А. Антипенко и соавт. [21] статистически значимых различий уровня депрессии достигнуто не было ни в одной из групп.

На фоне парентерального введения Мексидола и последующего перорального приема Мексидола ФОРТЕ 250 через 74 дня от начала лечения достоверно уменьшилась выраженность аффективных нарушений [23]. Исходно медиана значений по шкале HADS в ОГ составила 15 [10,5; 21,0] баллов, медиана значений по подшкале депрессии — 7 [5; 10] баллов, что является верхней границей отсутствия депрессии. Уже к визиту 2 отмечена нормализация эмоционального состояния — общий балл по шкале HADS составил 12 [9; 15] ($p=0,05$), по подшкале депрессии — 6 [4; 7,5] ($p=0,05$). К окончанию наблюдения динамика была еще более отчетливой — общий балл 10 [7,5; 12], по подшкале депрессии — 5 [3; 7] ($p=0,001$ по сравнению с исходным уровнем для обоих показателей). Все показатели статистически значимо отличались от ГС ($p<0,01$). Вместе с тем в исследовании Л.А. Щепаневич и соавт. [27] отмечено положительное влияние последовательной терапии препаратами Мексидол и Мек-

сидол ФОРТЕ 250 по сравнению с исходным уровнем, однако различия с ГС не были статистически достоверны.

Тревожность

Изменения по ШТБ в исследовании МЕМО [23] оценивали на визитах 2, 4 и 5 по сравнению с исходными. Статистически значимые различия между группами при сравнении медиан абсолютной динамики по ШТБ отмечались уже на визите 2 после курса парентерального введения Мексидола. При последующей терапии имела место нарастающая положительная динамика — медианы абсолютной динамики баллов по ШТБ на визите 5 по сравнению с исходным уровнем составили -3 [-8 ; -1] балла в ОГ и -1 [-4 ; 1] балла в ГС ($p=0,001$).

При применении Мексидола у пациентов с ХИМ реже появлялось чувство слабости, тревоги [19]. При оценке по шкале Спилбергера у пациентов ОГ выявлено статистически значимое снижение уровней как реактивной, так и личностной тревожности на 10-й и 30-й дни лечения и по сравнению с ГС ($p<0,05$ для всех сравнений) [27]. В исследовании Е.И. Чукановой и соавт. [26] изначально медиана значений по шкале HARS составила 8 [5; 11] баллов, что соответствовало субклинически выраженной тревоге. На фоне парентерального введения Мексидола и перорального — Мексидола ФОРТЕ 250 уже к визиту 2 отмечено снижение значений по HARS на 6 [4; 8] баллов. К окончанию периода наблюдения динамика по HARS была еще более отчетливой — 5 [3; 6] баллов ($p<0,01$ по сравнению с ГС). Выраженное положительное влияние последовательной терапии Мексидолом, применяемым внутривенно капельно (500 мг 1 раз в день) в течение 14 дней, с последующим приемом Мексидола ФОРТЕ 250 по 250 мг 3 раза в день в течение 60 дней в отношении снижения тревоги по данным шкалы HARS отмечено и другими исследователями [24].

По данным С.Н. Дума [18], в ОГ за 60 дней лечения показатели тревоги по HARS снизились с 21,2 до 11,2 балла ($p<0,001$), в ГС — с 20,6 до 18,2 балла ($p>0,05$); полное купирование тревожности отмечено у $2/3$ пациентов, получавших Мексидол. Число пациентов с жалобами на чувство тревоги в ОГ, в отличие от ГС, снизилось за 8 нед лечения в 3 раза. Стойкое нарастающее снижение уровня тревоги в ОГ сохранялось по мере продолжения лечения [18, 21].

Характерным эффектом применения Мексидола являлось раннее, уже к 10-м суткам лечения, уменьшение проявлений раздражительности, которое купировалось к 30-м суткам терапии [27]. Аналогичные данные получены в исследовании С.Н. Янишевского [24] — положительный эффект в ОГ наступал уже к концу 1-го месяца терапии, в то время как в ГС значительная динамика получена лишь к концу 2-го месяца лечения, однако отличия не носили статистически достоверного характера между группами.

Цефалгический синдром

Большинство исследователей отмечают купирование цефалгического синдрома, ассоциированного с астеническим состоянием, тревожными и депрессивными расстройствами у пациентов с ХИМ, на фоне применения Мексидола. Характерным оказалось уменьшение частоты случаев эпизодической головной боли напряжения (ГБН), появление которой ассоциировано с переутомлением, эмоциональным напряжением и др. [28]. У $1/3$ пациентов наблюдалось уменьшение выраженности таких сопутствующих ГБН симптомов, как субъективное снижение слуха и ощущение за-

ложенности в ушах [16]. Уменьшение интенсивности ГБН зарегистрировано у $1/3$ пациентов, оно наблюдалась начиная с 3–6-го дня терапии [17]. В исследовании Е.В. Болотовой и соавт. [19] регресс головной боли был отмечен у 90% пациентов в ОГ, число пациентов с купированием цефалгического синдрома оказалось в 3 раза больше, чем в ГС. На фоне перорального приема Мексидола имело место статистически значимое уменьшение частоты эпизодов ГБН, которое достигло максимума через 1 мес терапии [26]. Частота случаев уменьшения эпизодов ГБН отмечена не во всех исследованиях [27, 29], что может быть обусловлено неоднородностью включенных в них пациентов и отсутствием анализа причин и характера цефалгического синдрома.

Диссомния

В тех исследованиях, в которых учитывалась динамика диссомнических нарушений, отмечено улучшение показателей ночного сна при применении Мексидола. Так, если до начала лечения 60% пациентов с ХИМ предъявляли жалобы на нарушение качества ночного сна, после окончания лечения его улучшение было достигнуто у $2/3$ пациентов [27]. Положительное влияние Мексидола на качество сна в полной мере реализовывалось и достигало уровня достоверной значимости ($p < 0,05$) к окончанию курса лечения (30 сут). Вместе с тем, по данным С.Н. Янишевского [24], динамика выраженности нарушений сна на фоне применения Мексидола не носила достоверного характера и статистически значимо не отличалась от таковой в ГС.

Вегетативные расстройства

В ходе терапии положительная динамика наблюдалась и со стороны вегетативных нарушений: состояние пациентов в меньшей степени зависело от атмосферных воздействий, а сохранившиеся реакции были менее выраженными [26]. По данным Е.А. Антипенко и соавт. [21], в ОГ имело место уменьшение вегетативного дисбаланса — значения индекса Кердо исходно составили $17,1 \pm 1,1$ балла, после курса терапии — $15,5 \pm 0,5$ балла (в ГС — $17,2 \pm 1,1$ и $18,0 \pm 1,3$ балла соответственно), отличия носили статистически значимый характер по сравнению как с исходным уровнем ($p < 0,05$), так и с ГС ($p < 0,05$). Увеличение времени произвольной задержки дыхания в пробах Штанге и Генча свидетельствовало о снижении вегетативной реактивности и повышении устойчивости к гипоксии, что отражает процессы повышения стрессоустойчивости. На фоне терапии отмечено достоверное улучшение показателей в ОГ по сравнению с исходными уже на 14-е сутки лечения. В исследовании МЕМО медиана абсолютной динамики по опроснику А.М. Вейна на визите 5 по сравнению с исходным уровнем составила $-5 [-12; 0]$ баллов в МЕМО ОГ и $-2 [-10; 0]$ балла в ГС ($p = 0,035$) [23].

Вестибулокохлеарные и атактические нарушения

Важными эффектами применения Мексидола являются улучшение показателей поддержания равновесия, купирование головокружения и атактических нарушений, характерных для большинства пациентов с ХИМ. Уменьшение выраженности головокружения наблюдалось начиная с 3–6-х суток терапии, одновременно у $1/3$ пациентов купировались фотопсии [17]. Уменьшение частоты эпизодов головокружения отмечено у $1/2$ больных ОГ [16]. Уменьшение выраженности головокружения сопровождалось купированием нарушений слуха. Статистически значимое уменьше-

ние частоты и интенсивности эпизодов головокружения ОГ наступало к 30-м суткам терапии, отличия носили достоверный характер по сравнению как с исходными показателями, так и с ГС [27]. Одновременно уменьшалась выраженность субъективных нарушений слуха. При обследовании больных с вертебрально-базилярной недостаточностью через 2 мес терапии отмечено статистически значимое уменьшение не только частоты и интенсивности эпизодов головокружения, но и уменьшение выраженности шаткости при ходьбе и шума в ушах [26].

В исследовании И.Н. Смирновой и соавт. [29] выраженность уменьшения головокружения не носила достоверного характера. Относительно низкий эффект применения Мексидола в отношении вестибулярных нарушений был отмечен и в другом исследовании, несмотря на то, что у больных имело место купирование основных проявлений заболевания [19]. Отсутствие положительного результата может быть обусловлено особенностями функционирования вестибулярного анализатора и системы поддержания равновесия и недостаточной изученностью возможных фармакологических мишеней Мексидола при данных состояниях.

Оптимальным решением проблемы недостаточной эффективности Мексидола при вестибулярных нарушениях является его одновременное применение с вертиголитиками. При обследовании группы больных с различными по патогенезу вестибулярными и атактическими расстройствами (18,6% — рецидивирующие периферические вестибулярные нарушения, 17,2% — психогенное головокружение после перенесенного эпизода периферического вестибулярного головокружения, снижение слуха и/или зрения и пр.) комбинированное лечение (бетагистин и Мексидол) позволило уменьшить выраженность головокружения более чем в 2 раза ($p < 0,001$), чего не наблюдалось у больных на монотерапии одним из препаратов [18]. Применение Мексидола сопровождалось уменьшением атактических нарушений у пациентов с вертебрально-базилярной недостаточностью, положительный эффект наступал через 4–8 нед терапии [26, 27].

Очаговая неврологическая симптоматика

При применении Мексидола наблюдалось уменьшение тремора конечностей, скованности, двигательного беспокойства. В результате лечения состояние улучшилось у 76 (69%) больных значительно, у 25 (22,7%) — умеренно и у 9 (8%) — незначительно [17]. В исследовании Е.И. Чукановой и соавт. [20] на фоне парентерального введения Мексидола и перорального — Мексидола ФОРТЕ 250 прослежено положительное влияние проводимой терапии на протяжении всего периода наблюдения по модифицированному опроснику неврологических расстройств. Уже на 14-е сутки в ОГ отмечено существенное уменьшение суммы баллов по сравнению с визитом 1 ($p < 0,01$) и ГС ($p < 0,05$). При сравнении показателей на визите 3 (74-е сутки) динамика показателей шкалы ОСНС у пациентов ОГ была достоверно лучше, чем у пациентов ГС. Обращает внимание, что у пациентов ГС положительная динамика в начале лечения (14-е сутки) в последующем (74-е сутки) отсутствовала. На момент начала исследования пациенты обеих групп имели сопоставимую выраженность неврологических симптомов. Значения по ШОДА на момент включения в исследование у пациентов ОГ составили $25,8 \pm 1,9$ балла, на визите 2 (окончание парентеральной терапии) показатель нарастал на 7,4 балла и составил $33,2 \pm 2,4$ балла, а на визите 3 (оконча-

ние таблетированной терапии) — $38,7 \pm 2,1$ балла. В ГС динамика по ШОДА была незначительной — $25,5 \pm 1,8$; $26,2 \pm 1,9$ и $25,2 \pm 2,3$ балла. При оценке показателей двигательной активности по шкале Тинетти (ШТ) установлена положительная динамика на фоне лечения Мексидолом внутривенно капельно (500 мг 1 раз в сутки) в течение 14 дней с последующим приемом Мексидола ФОРТЕ 250 по 250 мг 3 раза в сутки в течение 60 дней. На момент включения в исследование у пациентов ОГ средний балл составил $25,9 \pm 1,9$, на визите 2 — $33,2 \pm 2,4$, а на визите 3 — $38,7 \pm 2,1$. В ГС динамика по ШТ была незначительной и составила $25,5 \pm 1,8$, $26,2 \pm 1,9$ и $25,2 \pm 2,3$ балла. Статистические различия между ОГ и ГС были достоверны на визитах 2 ($p < 0,05$) и 3 ($p < 0,01$).

При анализе динамики неврологических симптомов в исследовании С. Н. Янишевского [24] достоверной динамики за период лечения выявлено не было. Однако к концу 2-го месяца лечения имелась тенденция к снижению мышечного тонуса и уменьшению выраженности пирамидной недостаточности. Мышечная сила увеличивалась — до начала лечения индекс мышечной силы у пациентов ОГ составил $4,24 \pm 0,17$ балла, через 1 мес терапии — $4,56 \pm 0,21$ балла, а через 2 мес — $4,63 \pm 0,19$ балла. В ОГ до начала лечения легкая зависимость от окружающих наблюдалась в 56% случаев, умеренная — в 14%, через 2 мес эти показатели составили 44 и 12% соответственно.

По результатам исследования моторики и координаторной сферы по методике Denckla у пациентов ОГ выявлена статистически значимая положительная динамика при выполнении заданий на ходьбу и равновесие к окончанию курса лечения, у них достоверно реже ($p < 0,01$) отмечались ошибки, использование вспомогательных движений рук и тенденция к падению. В ГС достоверного улучшения данных показателей не отмечено. Больные ОГ лучше, чем ГС, справлялись с заданиями на чередование движений, при этом различия между группами были более выраженными на 30-й день исследования ($p < 0,01$). Больные ОГ статистически значимо ($p < 0,01$) быстрее и точнее пациентов ГС выполняли задания на чередование движений как нижней, так и верхней правых конечностей на 30-й день исследования. Достоверных различий при выполнении проб для левых конечностей не установлено [27].

При последовательной терапии препаратом Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 в течение 60 дней к окончанию исследования у пациентов ОГ отмечалось достоверное улучшение двигательных функций по ШТ (показатели устойчивости и походки) по сравнению с ГС — $34 \pm 1,8$ и $27 \pm 1,3$ балла ($p < 0,05$) [24].

В исследовании МЕМО изменения при оценке по ШТ оценивались по результатам, полученным на визитах 2, 4 и 5, по сравнению с результатами, полученными на визите 1 [23]. Статистически достоверные различия между группами при сравнении медиан абсолютной динамики отмечались уже с визита 2 — значения медианы на визите 5 по сравнению с исходным уровнем составили 3 [1; 5] балла в ОГ и 1 [0; 4] балл в ГС ($p = 0,001$).

Системная и церебральная гемодинамика

При изучении динамики артериального давления (АД) у больных артериальной гипертензией на фоне применения Мексидола было установлено, что его стойкая нормализация в ОГ наблюдалась у 26 из 30 больных, а у 24 — повышения АД не достигали прежних значений и наблюдались реже [15]. Частота резких подъемов АД на протяжении

24-дневной терапии Мексидолом снизилась более чем вдвое, при этом резких колебаний АД не наблюдалось. При анализе показателей АД, частоты пульса, ЭКГ было установлено, что у 89% пациентов имела место стабилизация исходно повышенных цифр АД (в том числе с учетом антигипертензивной терапии) [22].

Установлено положительное воздействие Мексидола на показатели церебральной гемодинамики по результатам транскраниального дуплексного сканирования [27]. Для оценки цереброваскулярной реактивности (ЦВР) исследовали кровотоки по средней мозговой артерии (СМА) в покое и при гиперкапнической пробе (произвольная задержка дыхания на 30—40 с). Оценивали показатели интракраниального венозного кровотока, линейную скорость кровотока (ЛСК) в среднем сегменте базальной вены (вены Розенталя) и прямом синусе. Значимая позитивная динамика индексов пульсации (PI) в СМА была выявлена уже на 10-й день лечения ($p < 0,05$); к 30-му дню отмечалось дальнейшее снижение PI ($p < 0,01$), что указывало на улучшение циркуляции крови в мозге за счет уменьшения величины периферического сосудистого сопротивления. Положительные изменения индекса резистентности (IR) и коэффициента ЦВР в СМА в пробе с гиперкапнией достигали статистической значимости ($p < 0,05$) к 30-му дню лечения. ЛСК в вене Розенталя и прямом синусе у пациентов ОГ и ГС исходно превышала возрастную норму, что указывало на наличие венозной дисциркуляции. На фоне лечения в ОГ эти показатели статистически значимо ($p < 0,05$) снижались уже на 10-й день лечения; к 30-му дню отмечался их дальнейший регресс, в том числе по сравнению с ГС ($p < 0,05$), что свидетельствовало об улучшении венозного оттока из полости черепа.

У всех обследованных с ХИМ при поступлении отмечалось увеличение индекса Пурсело (RI) до $0,61 \pm 0,09$, что свидетельствовало о повышении периферического сопротивления. ЛСК по СМА была достоверно снижена до $43,5 \pm 7,9 \text{ см/с}$ [25]. При повторном обследовании через 1 мес лечения у больных ОГ выявлено недостоверное увеличение ЛСК по СМА. По окончании лечения RI снижались. На фоне лечения уменьшались значения индекса ЦВР, первую очередь у пациентов с нарушениями кровообращения в вертебрально-базиллярной системе и в меньшей степени при наличии стеноза внутренней сонной артерии. Исходно более чем у 70% пациентов имелись признаки венозной дисциркуляции, ЛСК в венах мозга достигала 40 см/с (средняя — $26,12 \pm 5,26 \text{ см/с}$). После проведенного лечения показатели ЛСК уменьшились до $17,80 \pm 3,18 \text{ см/с}$ ($p < 0,05$).

При оценке спонтанной биологической активности головного мозга на фоне применения Мексидола было установлено, что на 5—7-й день лечения ширина пика альфаритма спектрограммы мощности ЭЭГ осталась прежней, но его амплитуда увеличилась, полимодальность имела тенденцию к нивелированию, увеличилась частота доминирующего пика [15]. Более значимые различия обнаруживались на 21-й день лечения — пик альфа-ритма стал мономодальным, сузился его диапазон, увеличилась амплитуда, ширина пика мощности составила $1,0—1,5 \text{ Гц}$; показатели β -ритма существенно не изменились. В ГС достоверной динамики нейрофизиологических показателей не выявлено. Также отмечено увеличение суммарной мощности спектра биоэлектрической активности за счет альфа- и бета-диапазонов без существенного изменения медленноволновой части спектра [17]. Выявленные измене-

ния свидетельствуют о положительном влиянии Мексидола на патогенетические механизмы нарушений биоэлектрической активности мозга.

Лабораторные показатели

Применение Мексидола оказывает выраженное нормализующее действие на состояние ПОЛ. Уже на 10-й день лечения наблюдалось достоверное уменьшение содержания в крови одного из конечных продуктов ПОЛ — малонового диальдегида — на фоне повышения содержания супероксиддисмутазы (СОД) и общей антиокислительной активности плазмы (АОА) ($p < 0,05$ для всех показателей) [27]. После окончания курса лечения позитивные изменения показателей СОД и общей АОА достигли уровня достоверности ($p < 0,01$), в том числе по сравнению с ГС ($p < 0,05$).

Результаты хемилюминесцентного анализа показали, что исходно у больных с ХИМ наблюдалось значительное, почти в 2 раза по сравнению с контролем, снижение устойчивости липопротеиновых структур к окислению, что свидетельствует о недостаточной эффективности эндогенной антиоксидантной защиты [29]. После курса лечения у больных ОГ произошло достоверное повышение резистентности липопротеиновых структур к ПОЛ (до нормальных значений, на 44% от исходного уровня), что свидетельствует о восстановлении активности эндогенной антиоксидантной системы. В ГС данный показатель остался сниженным. Также имело место статистически значимое (на 12,7%) снижение уровня гидроперекисей липидов у пациентов, получавших Мексидол, в то время как в ГС каких-либо изменений параметров ПОЛ не выявлено. Полученные данные подтверждают результаты экспериментальных исследований, показавших выраженную антиоксидантную активность Мексидола и его свойства мембранопротектора. Установлена статистически значимая связь степени регресса неврологических симптомов и уровня гидроперекисей липидов ($r = 0,41$, $p = 0,019$) у больных, получавших Мексидол.

На фоне лечения Мексидолом отмечена тенденция к улучшению компенсации углеводного обмена [22]. Так, из 32 больных сахарным диабетом 2-го типа 4 находились в состоянии компенсации в течение всего периода исследования, у 20 больных отмечено улучшение гликемических показателей и лишь у 8 — улучшения гликемии не было. На фоне лечения отмечено существенное уменьшение гиперинсулинемии и индекса инсулинорезистентности (с $3,43 \pm 2,1$ до $2,27 \pm 0,96$, $p < 0,002$). Одновременно имело место снижение уровня С-пептида с $4,03 \pm 2,52$ до $2,7 \pm 1,09$ мг/л, $p < 0,003$). При изучении липидограммы, несмотря на отсутствие статистически значимого ($p > 0,05$) изменения уровня общего холестерина (исходно — $6,5 \pm 1,23$, после лечения — $6,27 \pm 1,08$ ммоль/л), выявлено достоверное снижение уровней липопротеидов низкой плотности (исходно — $3,05 \pm 0,84$, после лечения — $2,77 \pm 0,67$ ммоль/л, $p < 0,01$) и триглицеридов (с $2,3 \pm 0,94$ до $1,9 \pm 0,77$ ммоль/л, $p < 0,001$). У пациентов, которые изначально получали статины, доза препаратов в процессе исследования не изменялась, а тем пациентам, которые не получали статины до включения в исследование, они дополнительно не назначались. При последовательном назначении Мексидола и Мексидола ФОРТЕ 250 зарегистрировано снижение уровня общего холестерина на 9,7% от исходного уровня и индекса атерогенности на 6,5% [20]. Более чем у $1/3$ пациентов с исходно повышенной агрегацией тромбоцитов, индуцированной АДФ, на фоне лечения отмечалась тенденция к ее умень-

шению, что свидетельствует о нормализации антиагрегационных возможностей сосудистой стенки. Аналогичная тенденция восстановления функции эндотелия отмечена и по результатам ультразвукового исследования эндотелийзависимой вазодилатации, также свидетельствующая об улучшении свойств сосудистой стенки на фоне лечения Мексидолом.

Показатели качества жизни и результатов лечения

При исходной оценке качества жизни у пациентов с ХИМ были зарегистрированы низкие показатели по опроснику SF-36, что свидетельствовало о негативном влиянии заболевания на повседневную жизнь больного ($87,6 \pm 3,8$ и $86,6 \pm 4,3$ балла в ОГ и ГС соответственно) [24]. На фоне последовательной парентеральной и пероральной терапии Мексидолом показатели качества жизни имели значительную положительную динамику. Уже на визите 2 (окончание парентеральной терапии) у пациентов ОГ отмечалась существенная положительная динамика. Максимальные показатели физического и психического компонентов здоровья были зарегистрированы у больных ОГ ($57,1 \pm 3,9$ и $57,3 \pm 4,1$ балла соответственно) по сравнению как с исходным уровнем, так и с ГС ($47,3,0 \pm 4,3$ и $52,6 \pm 3,5$ балла соответственно; отличия носили достоверный характер для всех сравнений, $p < 0,01$). Одновременно авторы отметили у больных ОГ улучшение переносимости физических и интеллектуальных нагрузок, повышение уровня настроения, купирование депрессивных нарушений.

В исследовании МЕМО оценка показателей качества жизни (шкала SF-36) при применении Мексидола показала, что на 74-е сутки терапии максимально выраженная положительная динамика в ОГ имела место по доменам «общее состояние здоровья», «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным и физическим состоянием», «психическое здоровье» и «жизненная активность» ($p < 0,01$) [23]. Значения показателя «полезности», вычисляемые на основании оценки результатов опросника SF-36 у пациентов ОГ и ГС, на визите 2 составили $0,8 \pm 0,03$ и $0,6 \pm 0,02$ балла соответственно ($p < 0,05$), а к окончанию курса лечения — $0,9 \pm 0,02$ и $0,6 \pm 0,03$ балла соответственно ($p < 0,01$).

При оценке качества жизни по опроснику SF-36 у больных ОГ имело место увеличение значений физического компонента здоровья, которое, однако, не носило статистически значимого характера [23]. Достоверные различия медиан абсолютной динамики показателей психологического компонента здоровья между ОГ и ГС отмечались начиная с визита 4 (14 дней Мексидол внутривенно, затем Мексидол ФОРТЕ 250 1 мес). Медианы абсолютной динамики баллов по опроснику SF-36 на визите 5 по сравнению с исходным уровнем составили 5 [0; 12] баллов в ОГ и 1 [–2; 9] балл в ГС ($p = 0,001$).

При оценке степени удовлетворенности своим состоянием после курса терапии Мексидолом у больных ОГ наблюдалось увеличение показателя по шкале EQ-5D с $72,00 \pm 4,32$ балла до начала лечения до $78,00 \pm 3,96$ через 1 мес и $84,00 \pm 2,54$ балла в конце лечения ($p < 0,001$). Достоверных отличий по сравнению с исходным уровнем в ГС выявлено не было [26]. При оценке состояния по шкале PGI-I к 14-м суткам лечения значения в ОГ составили $2,01 \pm 0,09$ балла, в ГС — $2,9 \pm 0,11$ балла ($p > 0,05$), а к окончанию курса лечения — $0,9 \pm 0,07$ и $2,8 \pm 0,1$ балла соответственно ($p < 0,01$ при сравнении между группами), что свидетельствовало о более выраженном эффекте в ОГ [23]. Улучшение состояния с уменьшением или исчезновением

симптомов отметили 42 (93,3,9%) пациента ОГ. Положительная оценка терапии Мексидолом врачами-исследователями была дана у 91,1% больных, в ГС — только у 36,7%.

Переносимость Мексидола

В ходе всех проведенных исследований курсовое последовательное применение препаратов Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 продемонстрировало высокую безопасность и хорошую переносимость. В большей части проведенных исследований не было зарегистрировано серьезных НЯ (СНЯ) [17, 19, 22, 29]. При внутривенном болюсном введении Мексидола пациенты иногда отмечали ощущение жара в лице, поэтому в дальнейшем препарат вводили внутривенно капельно в 100 мл физиологического раствора [26]. При применении Мексидола ФОРТЕ 250 у отдельных пациентов наблюдались преходящие ангионевротический отек и крапивница, также редко имели место сонливость и головная боль. НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта встречались редко и проявлялись сухостью во рту, тошнотой, жжением и дискомфортом в эпигастрии, у отдельных больных имели место изжога, метеоризм, диарея. Возникновение дискомфорта в эпигастриальной области наблюдалось одновременно с появлением ощущения тошноты и расстройством стула (диарея) и было зарегистрировано у одного больного [24]. Возникновение указанных нарушений не было связано с приемом препарата и самостоятельно регрессировало в течение 3 сут, дополнительного назначения лекарственных препаратов для купирования указанных расстройств не потребовалось. Нарушения со стороны кожных покровов и подкожных тканей носили кратковременный характер, встречались редко и проявлялись как сыпь, зуд, гиперемия [19, 20, 28]. Ни в одном из проведенных исследований не было отмечено случаев негативного влияния препарата на состояние сердечно-сосудистой системы (показатели системного АД и частоты сердечных сокращений) вне зависимости от способа введения препарата.

Одной из задач международного многоцентрового исследования МЕМО явилась оценка безопасности внутривенного и перорального применения Мексидола и Мексидола ФОРТЕ 250 [23]. В соответствии с дизайном в данном исследовании в наиболее подробной форме проводился структурированный анализ развития и характера НЯ. В результате анализа было установлено, что НЯ имели место у 15 (9,43%) пациентов ОГ и 21 (13,2%) — ГС (различия не носили статистически значимого характера, $p=0,288$, критерий χ^2 Пирсона). Относительный риск (ОР) возникновения НЯ в ОГ по сравнению с ГС составил 0,82; 95% ДИ [0,55; 1,22]. Статистически значимых различий между ОГ и ГС в отношении частоты возникновения НЯ выявлено не было. У больных ОГ развились следующие НЯ — першение в горле ($n=4$), зуд в носу ($n=2$), диспепсия ($n=2$), артралгия ($n=2$), дисгевзия ($n=2$), головокружение, боль в области спины, тошнота, чиханье (по одному НЯ у больного). Характер, представленность и степень выраженности НЯ существенным образом не отличались в двух группах. Все зарегистрированные НЯ имели легкую и умеренную степень тяжести; в обеих группах подавляющее большинство НЯ соответствовало легкой степени тяжести, отличия тяжести НЯ в ОГ и ГС были статистически незначимы ($p=0,077$, точный критерий Фишера). Во всех случаях НЯ носили транзиторный характер, регрессировали самостоятельно, не требовали прекращения приема или изменения режима дозирования Мексидола, назначения других

лекарственных препаратов для их устранения. При мониторинге биохимических показателей крови значимых негативных изменений также обнаружено не было.

В результате всех проведенных исследований было констатировано отсутствие случаев лекарственных взаимодействий. Не было отмечено нежелательных взаимодействий Мексидола с антигипертензивными и гиполипидемическими препаратами и антиагрегантами, назначаемыми больным с ХИМ для коррекции фоновых заболеваний. Отсутствие случаев лекарственных взаимодействий не зависело от пути введения Мексидола.

Противопоказаниями к применению Мексидола и Мексидола ФОРТЕ 250 являются острые нарушения функции печени и/или почек (острая почечная или печеночная недостаточность); повышенная индивидуальная чувствительность к препарату и его компонентам или их непереносимость; детский возраст (в связи с недостаточной изученностью действия препарата у данного контингента пациентов); беременность и период грудного вскармливания (в связи с недостаточной изученностью действия препарата в данной ситуации); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, непереносимость или гиперчувствительность к этилметилгидроксипиридина сукцинату для препарата Мексидол. Соответственно применение Мексидола и Мексидола ФОРТЕ 250 противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания.

В тех исследованиях, в которых оценивалась приверженность лечению, отмечена высокая комплаентность пациентов к продолжению терапии. Косвенным свидетельством высокой приверженности больных проводимой терапии является низкая частота выхода пациентов из исследований (или отсутствие таких случаев) вследствие плохой переносимости препарата или неудовлетворенности результатами лечения.

Заключение

Обзор релевантных публикаций продемонстрировал эффективность препаратов Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 на всех этапах лечения пациентов с ХИМ. На фоне лечения в подавляющем большинстве случаев отмечено улучшение как субъективного самочувствия, так и объективного состояния больных. Установлены статистически значимое улучшение состояния когнитивных функций, регресс тревожных и депрессивных нарушений, а также астенического синдрома. У большинства пациентов имеет место полный регресс или значительное уменьшение выраженности неврологического дефицита, в первую очередь нарушений мелкой моторики, вестибулярных и атактических расстройств.

Проводимое лечение сопровождается уменьшением выраженности свободнорадикального окисления, активацией собственной антиоксидантной системы наряду с нормализацией показателей липидного и углеводного обмена. Указанные эффекты дают основание применять Мексидол у пациентов с дислипидемией, сахарным диабетом и инсулинорезистентностью. Наряду с положительными изменениями биохимических показателей имеет место увеличение кровотока по церебральным артериям и облегчение венозного оттока из полости черепа.

Совокупность указанных изменений на фоне применения Мексидола сопровождается улучшением показателей качества жизни больных. Применение Мексидола характеризуется хорошей переносимостью, незначительной

частотой НЯ, которые, как правило, носят легкий характер, самостоятельно купируются и не требуют дополнительных терапевтических мероприятий. На фоне лечения Мексидолом не зарегистрировано случаев лекарственных взаимодействий, что позволяет применять Мексидол в сочетании с антигипертензивными препаратами, средствами для нормализации липидного, углеводного и других видов обмена для лечения фоновых заболеваний у пациентов с ХИМ.

Результаты исследований свидетельствуют о целесообразности проведения комплексной комбинированной те-

рапии Мексидолом у пациентов с ХИМ. Начинать лечение желательно с внутривенного капельного введения Мексидола по 500 мг в 100 мл физиологического раствора 1 раз в сутки в течение 14 дней с последующим пероральным приемом Мексидола ФОРТЕ 250 по 250 мг (1 таблетка 3 раза в сутки) в течение не менее 1,5 мес. При необходимости и наличии показаний подобные курсы лечения следует повторять.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Standards for Reporting Vascular changes on neuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):822-838. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8)
2. Кулеш А.А., Емелин А.Ю., Боголепова А.Н. и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярно-го заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(1):4-12. Kulesh AA, Emelin AY, Bogolepova AN, et al. Clinical manifestations and diagnostic issues of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dement) stage. *Neurologiya, Neiropsihiatriya, Psihosomatika.* 2021;13(1):4-12. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-4-12>
3. Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, et al. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: a prospective cohort study. *Neurology.* 2009;72(20):1727-1234. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000345062.86148.3f>
4. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, et al. Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) study group. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamol versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 2008;7(10):875-884. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70198-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70198-4)
5. Резник Е.В., Джигоева О.Н., Никитин И.Г. Вторичная профилактика инсульта: взгляд терапевта и кардиолога. *Consilium Medicum. Неврология и Ревматология.* 2019;1:12-24. Reznik EV, Dzhiyeva ON, Nikitin IG. Secondary prevention of stroke: the view of a therapist and cardiologist. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology.* 2019;1:12-24. (In Russ.).
6. Белова А.Н., Богданов Э.И., Вознюк И.А. и др. Терапия умеренных когнитивных расстройств в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(5):1-7. Belova AN, Bogdanov EI, Voznyuk IA, et al. Therapy of moderate cognitive impairment in the early recovery period of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2021;121(5):1-7. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105133>
7. Пышкина Л.И., Абиева А.Р., Ясаманова А.Н. и др. Течение цереброваскулярной патологии у больных со стенозирующим поражением сонных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;9(2):24-29. Pyskhina LI, Abieva AR, Yasamanova AN, et al. The Course of cerebrovascular pathology in patients with carotid artery stenosis. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2018;9(2):24-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181180928>
8. Хрипун А.И., Саликов А.В., Миронков А.Б. и др. Результаты эндоваскулярного лечения острой тандемной окклюзии внутренней сонной и средней мозговой артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(12-2):5-10. Khripun AI, Salikov AV, Mironkov AB, et al. Results of endovascular treatment of acute tandem occlusion of the internal carotid and middle cerebral arteries. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2020;120(12-2):5-10. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20201201225>
9. Воронина Т.А. Антиоксиданты/антигипоксанты — недостающий пазл эффективной патогенетической терапии пациентов с COVID-19. *Инфекционные болезни.* 2020;18(2):97-102. Voronina TA. Antioxidants/antihypoxants: the missing puzzle piece in effective pathogenetic therapy for COVID-19. *Infekc Bolezni.* 2020;18(2):97-102. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-2-97-102>
10. Шулькин А.В., Филимонова А.А. Роль свободно-радикального окисления, гипоксии и их коррекции в патогенезе COVID-19. *Терапия.* 2020;45(5):187-194. Schulkin AV, Filimonova AA. Role of free radical oxidation, hypoxia and their correction in COVID-19 pathogenesis. *Therapy.* 2020;45(5):187-194. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.187-194>
11. Воронина Т.А. Мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. *Фарматека.* 2009;180(6):1-4. Voronina TA. Mexidol: main neuropsychotropic effects and mechanisms of action. *Farmateka.* 2009;180(6):1-4. (In Russ.).
12. Воронина Т.А. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике. *Российский медицинский журнал. Неврология.* 2016;7:434-438. Voronina TA. Pioneer antioksidantnoy neuroproteksii. 20 let v klinicheskoy praktike. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal. Neurologiya.* 2016;7:434-438. (In Russ.).
13. Крайнева В.А. Особенности и механизм нейропротекторного действия препарата «мексидол» при геморрагическом инсульте в эксперименте. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2006;12(1):40-44. Kraineva VA. The experimental study of peculiarities and mechanism of neuroprotective action of mexidol in hemorrhagic stroke. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2006;12(1):40-44. (In Russ.).
14. Кирова Ю.И., Шакова Ф.М., Германова Э.Л. и др. Влияние мексидола на церебральный митохондриогенез в молодом возрасте и при старении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(1):55-61. Kirova YuI, Shakova FM, Germanova EL, et al. The effect of Mexidol on cerebral mitochondriogenesis at a young age and during aging. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2020;120(1):55-61. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012001162>
15. 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(7):152-155. Shalashova ML, Dudaeva NG, Golovacheva TV. The use of Mexidol in combination therapy with traditional antihypertensive agents in patients with arterial hypertension with signs of chronic cerebrovascular insufficiency. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2006;1(7):152-155. (In Russ.).
16. 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(5):75-79. Semchenko LN, Drozdova TV, Zinovieva MN. The use of the drug Mexidol for the treatment of patients with chronic cerebrovascular insufficiency with vestibulocochlear manifestations. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2006;1(5):75-79. (In Russ.).
17. Штекаури С.А. Современные возможности антиоксидантной терапии и пути лечения Мексидолом больных с хронической церебровас-

- скулярной недостаточностью. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;1(4):156-158.
- Shetekauri SA. Modern possibilities of antioxidant therapy and experience of Mexidol treatment in patients with chronic cerebrovascular insufficiency. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006;1(4):156-158. (In Russ.).
18. Дума С.Н. Лечение головокружения у пожилых пациентов с хронической цереброваскулярной патологией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):55-59.
Duma SN. Treatment of vertigo in elderly patients with chronic cerebrovascular pathology. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):55-59. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-55-59>
 19. 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, Lushpai TYu, Kovrigina IV. Improving the effectiveness of treatment of hypertensive encephalopathy with mexidol. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(4):61-64. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro20181184161-64>
 20. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(9):39-45.
Chukanova EI, Chukanova AS. Efficacy and safety of the drug mexidol FORTE 250 as part of sequential therapy in patients with chronic ischemia of the brain. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(9):39-45. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro201911909139>
 21. 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. Systemic stress-limiting effect of mexidol in chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(4):28-31. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro2016116412-6>
 22. 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. Chronic cerebrovascular diseases on the background of metabolic syndrome: new approaches to treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(11):21-26. (In Russ.).
 23. Федин А.И., Захаров В.В., Танащян М.М. и др. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование MEMO). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):7-16.
Fedin AI, Zakharov VV, Tanashyan MM, et al. Results of an international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study assess-
- ing the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(11):7-16. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro20211211117>
 24. Янишевский С.Н. Опыт применения препарата Мексидол в лечении хронической недостаточности мозгового кровообращения у пациентов со стенозирующе-окклюзирующим поражением магистральных брахицефальных сосудов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;5(1):159-163.
Yanishevsky SN. Experience of using the drug Mexidol in the treatment of chronic cerebral circulatory insufficiency in patients with stenosing-occlusive lesions of the main brachycephalic vessels. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006;5(1):159-163. (In Russ.).
 25. 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. Evaluation of clinical efficacy, vasoactive and metabolic effects of exidol in elderly patients with dyscirculatory encephalopathy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(11):35-41. (In Russ.).
 26. 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. Results of a study of the efficacy and safety of exidol in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(2):71-74. (In Russ.).
 27. Шепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Танеева Е.В. и др. Эффективность и безопасность терапии лекарственными препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10):32-37.
Shepankevich LA, Nikolaev YuA, Taneeva EV, et al. The efficacy and safety study of Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(10):32-37. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202112110132>
 28. Карпикова Н.И., Петерюхина А.А. Применение препарата Мексидол для лечения больных с заболеваниями сосудов головного мозга. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;6(1):32-33.
Karpikova NI, Peteryukhina AA. The use of the drug Mexidol for the treatment of patients with diseases of the cerebral vessels. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006;6(1):32-33. (In Russ.).
 29. Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танащян М.М., Суслина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Нервные болезни*. 2006;12(1):33-36.
Smirnova IN, Fedorova TN, Tanashyan MM, Suslina ZA. Clinical efficacy and antioxidant activity of Mexidol in chronic cerebrovascular diseases. *Nervous Diseases*. 2006;12(1):33-36. (In Russ.).

Поступила 26.09.2022

Received 26.09.2022

Принята к печати 24.10.2022

Accepted 24.10.2022