

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 (Мексидола) 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 нейропротекторов, 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 $2,6 \pm 0,3$ с 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, гипоакузия, 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 бетагистина [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 улучшения 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-базиллярной 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 альфаритма, 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, астенического синдрома), а также улучшение состояния когнитивных 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-базиллярной 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 rasstrojstv 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. Tehenie cerebro-

- vaskulyarnoj patologii u bol'nyh so stenoziruyushchim porazheniem sonnyh arterij. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii 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 golovnogo 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 Psihiatrii 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 Psihiatrii 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 cerebrovaskulyarnyh 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. Shetekauri 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 glavokruzheniya u pozhilых 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 ishemiiej mozga. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii 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. Hronicheskije cerebrovaskulyarnye zabolevaniya na fone metabolicheskogo sindroma: novye podhody k lecheniyu. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii 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 Psihiatrii 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'nyh brahicefal'nyh 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 ishemiiej golovnogo mozga. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii 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 Psihiatrii 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