Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2023, т. 123, №9, вып. 2, с. 43–50
https://doi.org/10.17116/jnevro202312309243

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2023, vol. 123, no. 9, issue 2, pp. 43–50
https://doi.org/10.17116/jnevro202312309243

Возможности применения Мексидола в нейропедиатрии

© Н.Н. ЗАВАДЕНКО, Н.Ю. СУВОРИНОВА, А.Н. ЗАВАДЕНКО

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

Резюме

Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) — современный нейрометаболический препарат, который находит все более широкое применение в нейропедиатрии. Рассматриваются результаты исследований последних лет, подтверждающие положительные эффекты фармакотерапии Мексидолом у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), перинатальными поражениями ЦНС (гипоксически-ишемическая энцефалопатия) и их последствиями, неврологическими нарушениями и задержкой нервно-психического развития после оперативных вмешательств при врожденных пороках сердца, нейроинфекциями (менингитами, энцефалитами), посттравматической эпилепсией. С учетом уникального мультимодального действия Мексидола представляется перспективным расширение круга показаний для его применения в нейропедиатрии, основанного на результатах новых клинических исследований, которые будут организованы в соответствии с современными принципами доказательной медицины.

Ключевые слова: *Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат), дети, лечение, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, синдром дефицита внимания и гиперактивности, задержка нервно-психического развития, менингит, энцефалит, посттравматическая эпилепсия.*

Информация об авторах:
Заваденко Н.Н. — https://orcid.org/0000-0003-0103-7422
Суворинова Н.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-1783-7398
Заваденко А.Н. — https://orcid.org/0000-0002-3856-1618
Автор, ответственный за переписку: Заваденко Н.Н. — e-mail: zavadenko@mail.ru

Как цитировать:
Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю., Заваденко А.Н. Возможности применения Мексидола в нейропедиатрии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(9 вып. 2):43–50. https://doi.org/10.17116/jnevro202312309243

The possibilities of Mexidol usage in neuropediatrics

© N.N. ZAVADENKO, N.YU. SUVORINOVA, A.N. ZAVADENKO

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Mexidol (ethylmethylhydroxypyridine succinate) is a modern neurometabolic medication increasingly being used in neuropediatrics. The results of recent studies confirming the positive effects of Mexidol pharmacotherapy in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), perinatal damages of the central nervous system (hypoxic-ischemic encephalopathy) and their consequences, neurological disorders and neurodevelopmental delay after surgery for congenital heart defects, neuroinfections (meningitis, encephalitis), posttraumatic epilepsy. Taking into account the unique multimodal action of Mexidol, it seems promising to expand the range of indications for its application in neuropediatrics, based on the results of new clinical trials organized in accordance with modern principles of evidence-based medicine.

Keywords: *Mexidol (ethylmethylhydroxypyridine succinate), children, treatment, hypoxic-ischemic encephalopathy, attention deficit hyperactivity disorder, neurodevelopmental delay, meningitis, encephalitis, post-traumatic epilepsy.*

Information about the authors:
Zavadenko N.N. — https://orcid.org/0000-0003-0103-7422
Suvorinova N.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-1783-7398
Zavadenko A.N. — https://orcid.org/0000-0002-3856-1618
Corresponding author: Zavadenko N.N. — e-mail: zavadenko@mail.ru

To cite this article:
Zavadenko NN, Suvorinova NYu, Zavadenko AN. The possibilities of Mexidol usage in neuropediatrics. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(9 vyp 2):43–50. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202312309243

В детской неврологии за последние десятилетия наблюдается значительный прогресс благодаря достижениям нейронаук — нейрогенетики, неврологии развития, нейровизуализации, нейроиммунологии и других дисциплин. Важнейшим направлением является педиатрическая нейрофармакология. Усилия исследователей способствуют началу применения новых эффективных и, что особенно важно, безопасных лекарственных средств в лечении неврологических заболеваний у детей.

В спектре нейрометаболических и ноотропных средств, назначаемых неврологами, особое место занимает Мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат), разработанный в ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» в 1980-е годы. Мексидол — препарат с мультмодальным механизмом действия, основными направлениями которого являются антигипоксантный, антиоксидантный и мембранотропный эффекты, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов, восстанавливать нейромедиаторный баланс, повышать энергетический статус клетки [1—3].

Широкий спектр фармакологических эффектов препарата Мексидол реализуется по меньшей мере на двух уровнях — нейрональном и сосудистом [1—3]. Мексидол ингибирует перекисное окисление липидов, модулирует активность мембраносвязанных ферментов (кальций-независимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), что усиливает их способность связывания с лигандами, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи, повышает содержание в головном мозге дофамина. Препарат улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов, проявляет гиполипидемическое действие, уменьшает содержание общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. Мексидол оказывает влияние на ключевые звенья патогенеза заболеваний, связанных с процессами нейродегенерации, повышает резистентность мозга к воздействию различных повреждающих факторов: гипоксии и ишемии, нарушения мозгового кровообращения, травм, интоксикации [1—3].

Мексидол успешно применяется в неврологии при лечении взрослых пациентов с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями, последствиями перенесенных черепно-мозговых травм, энцефалопатиями различного генеза (дисциркуляторными, дисметаболическими, посттравматическими, смешанными) [3—7].

Накапливается опыт применения Мексидола в нейропедиатрии. Препарат включен в следующие утвержденные Минздравом России клинические рекомендации (протоколы лечения) и стандарты оказания специализированной медицинской помощи детям: с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы с диффузной мышечной гипотонией [8], при клещевом вирусном энцефалите тяжелой степени [9], с менингококковой инфекцией [10] и при генерализованной форме менингококковой инфекции тяжелой степени [11].

В 2023 г. Минздравом России на основании результатов многоцентрового плацебо-контролируемого клинического исследования [12] зарегистрировано новое показание для назначения Мексидола — синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) у детей от 6 лет.

Опубликован ряд работ, посвященных исследованию эффективности и безопасности препарата Мексидол при различных заболеваниях нервной системы у детей **(см. таблицу)**. Остановимся на их результатах.

Целью первого из представленных исследований [12] явилась оценка эффективности и безопасности двух режимов дозирования препарата Мексидол по сравнению с плацебо у детей с СДВГ в возрасте от 6 до 12 лет включительно. В многоцентровое (14 клинических центров) рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование были включены 333 мальчика и девочки с подтвержденным диагнозом СДВГ, которые были распределены на три группы лечения в соотношении 1:1:1: 1-я — Мексидол таблетки 125 мг 2 раза в день, 2-я — Мексидол 125 мг в день + плацебо, 3-я — плацебо по 1 таблетке 2 раза в день. Продолжительность лечения во всех группах составила 42 дня. Полученные результаты подтвердили не только превосходящую эффективность Мексидола над плацебо, но и более высокую терапевтическую эффективность назначения препарата по 125 мг 2 раза в день по сравнению с однократным приемом. Получены значимые изменения суммы общего балла по субшкалам «невнимательность», «гиперактивность/импульсивность» шкалы оценки СДВГ (Teacher and Parent Rating Scale — SNAP-IV) через 6 нед терапии во всех трех группах (p<0,05). Но при этом между группами Мексидол 125 мг + плацебо и Плацебо, а также между группами Мексидол 125 мг 2 раза в день и Плацебо наблюдались выраженные статистически значимые различия. По вторичным критериям эффективности выявлены значимые отличия результатов терапии Мексидолом от плацебо: по изменениям по шкале оценки СДВГ (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder — ADHD-RS-IV), оценкам по шкале общего клинического впечатления (Clinical global impression — CGI) степени тяжести СДВГ (CGI-ADHD-S), оценкам по шкале общего клинического впечатления — улучшение (CGI-I) [12].

Следует отметить, что данное клиническое исследование Мексидола в педиатрической популяции пока является единственным построенным как многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое. Ранее эффективность применения препарата Мексидол у детей с СДВГ в возрасте 7—9 лет была продемонстрирована И.С. Потаповой и соавт. [13]. В это исследование включили 20 пациентов с СДВГ, которые получали Мексидол ежедневно по $^1/_2$ таблетки 2 раза в день (суточная доза 125 мг) в течение 30 дней; контрольную группу составили 23 ребенка с СДВГ. Улучшение достигнуто у 74% детей, получавших Мексидол, и только у 12% детей контрольной

группы (за счет психологической коррекции). У всех детей после курса Мексидола снизился общий уровень тревожности. Кроме этого, уменьшилась интенсивность эмоциональных проявлений: возбудимость, капризность, нетерпеливость, боязливость, плаксивость, обидчивость. В контрольной группе выраженность эмоциональных нарушений существенно не изменилась. Авторы сделали вывод о положительном влиянии препарата Мексидол на течение СДВГ и показатели школьной адаптации [13].

СДВГ — распространенная форма нарушений нервно-психического развития, заболевание со сложным патогенезом, формирующееся в результате сложного взаимодействия генетических и внешних факторов. Известно, что важными звеньями патогенеза СДВГ являются нарушения метаболизма нейромедиаторов дофамина и норадреналина, которые приводят к нарушениям внимания, когнитивных функций и уровня активности. В ряде современных публикаций [14—18] обращается внимание на то, что нарушения обмена катехоламинов при СДВГ сопровождаются образованием свободных радикалов, так как катехоламины легко окисляются; в результате нескольких этапов окисления развивается оксидантный стресс, его продукты оказывают цитотоксическое действие на структуры мозга, дисфункция которых ответственна за формирование СДВГ; у пациентов с СДВГ прослеживается снижение общего антиоксидантного статуса, возрастание общего оксидантного стресса, а также индекса оксидантного стресса [14—18]. Поэтому в качестве потенциально эффективных средств фармакотерапии СДВГ рассматриваются препараты, действие которых направлено на снижение оксидантного стресса и защиту клеток мозга от свободных радикалов [19].

Механизмы патогенеза СДВГ могут определяться ранними повреждениями развивающегося мозга, связанными с нарушениями протекания беременности и родов. В связи с этим представляют интерес данные о применении Мексидола при гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных и ее последствиях.

В клинико-биохимическом исследовании у 252 детей с перинатальной энцефалопатией изучалось состояние процессов перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы, фосфолипидного состава мембран тромбоцитов [20]. Выявлена активация процессов перекисного окисления липидов при снижении уровня антиоксидантной защиты. Установлено, что процессы дестабилизации мембран у детей с перинатальной энцефалопатией соотносятся с характером гипоксического воздействия (острая, хроническая, сочетанная гипоксия), степенью тяжести клинических проявлений, периодом заболевания. При назначении обследованным новорожденным Мексидола в дозе 0,1—0,2 мл на 1 кг массы тела в/в в течение 10 дней была подтверждена его клинико-биохимическая эффективность [20].

В другом исследовании наблюдались 72 новорожденных (37 доношенных и 35 недоношенных) от матерей с отягощенным течением беременности, с признаками задержки внутриутробного развития и гипоксически-ишемической энцефалопатии [21]. Новорожденные были разделены на две группы: 1-ю (n=42; 22 доношенных, 20 недоношенных) — пациентам, наряду со стандартным курсом лечения, назначали Мексидол (в/в в дозе 0,1—0,2 мл/кг/сут в течение 7—10 дней), 2-ю (n=30; 15 доношенных, 15 недоношенных) — пациенты получали стандартную терапию. После применения Мексидола положительная динамика определялась не только со стороны клинических и инструментальных, но также лабораторных показателей в виде снижения в венозной крови концентрации ингибитора нейронального апоптоза (Brain Derived Neurotrophic Factor — BDNF) [21].

Эффективность Мексидола оценивалась при восстановительном лечении последствий гипоксически-ишемической энцефалопатии у 70 детей в возрасте 6 мес — 1 год [22]. Пациенты были распределены на две группы: 35 — получали Мексидол в дозе 5—10 мг/кг/сут и комплекс немедикаметозных реабилитационных мероприятий, 35 — проводили только немедикаментозную реабилитацию. Общее улучшение состояния, заключавшееся в повышении двигательной активности, формировании соответствующих возрасту двигательных паттернов, улучшении характеристик мышечных тонуса, силы, объема движений, наблюдалось у 100% детей 1-й группы и 71% — 2-й группы. По заключению авторов, в группе детей, получавших препарат, процессы восстановления протекали лучше, при этом нежелательных явлений терапии не наблюдалось [22].

Проведено сравнительное исследование влияния препаратов Мексидол и пантокальцин на морфологические изменения головного мозга и клинические симптомы у детей раннего возраста, перенесших гипоксически-ишемическую энцефалопатию [23]. Обследован 101 пациент в возрасте 1—6 мес. Диагноз ставился на основании данных об отягощенном акушерском анамнезе, патологии течения беременности и родов, течении неонатального периода. Изменения церебральных структур верифицировались с помощью нейросонографии. Пациентов распределили на две группы: в 1-ю включили 51 ребенка, получавшего Мексидол в таблетках, во 2-ю — 50 пациентов, получавших пантокальцин в таблетках. Монотерапию Мексидолом назначали по 5 мг/кг/сут 2 раза в день, пантокальцином — по 50 мг/кг/сут 2 раза в день с приемом через 20—30 мин после кормления, продолжительность курса 30 дней. В 1-й группе после окончания курса Мексидола достигнуты достоверный регресс повышенной нервно-рефлекторной возбудимости с нормализацией вегетативных функций (p<0,001), снижение мышечного гипертонуса с улучшением показателей моторного развития (p<0,05). Нейросонографическое исследование подтвердило регресс морфологических изменений головного мозга, а также значимое уменьшение числа пациентов с постгипоксическими изменениями церебральной морфологии (p<0,001). Наиболее значительный эффект выявлен после терапии препаратом Мексидол [23].

Опубликованы результаты исследования эффективности препарата Мексидол у 36 детей в возрасте от 4 мес до 1,5 года с неврологическими нарушениями и задержкой нервно-психического развития, прооперированных на 1-м году жизни по поводу врожденного порока сердца [24]. Средняя давность операции составила 3,5±1,0 мес. Выделены две группы пациентов. В 1-ю группу вошли 12 детей, у которых в послеоперационном периоде в комплекс фармакотерапии из ноотропных (пирацетам), сосудистых (винпоцетин) и витаминно-минеральных препаратов включался препарат Мексидол. Во 2-ю группу вошли 11 детей, которым в послеоперационном лечении вводили вышеперечисленные ноотропные, сосудистые и витаминные препараты, но Мексидол не использовался. Детям 1-й группы Мексидол вводили в/м в дозах 50—100 мг из расчета 5—10 мг/кг в течение 10 дней, затем прием препарата продолжался перорально в течение 1 мес в той же дозе. Обсле-

дование через 3 мес после фармакотерапии показало достоверно более быстрое клиническое улучшение у детей 1-й группы (оценивались проявления синдромов повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, гипертензионно-гидроцефального, двигательных нарушений, изменений мышечного тонуса). Кроме того, в 1-й группе достоверно уменьшилось число детей с выраженной задержкой нервно-психического развития и возросло — с легкой задержкой развития, а также у ряда пациентов редуцировалось отставание в развитии. Родители детей, получавших Мексидол, сообщали о значительной положительной динамике в их состоянии и отмечали увеличение продолжительности сна, облегчение засыпания, более спокойный характер сна с редкими пробуждениями, уменьшение выраженности вегетативной дисфункции (стабилизацию температурной реакции и исчезновение или значительное снижение субфебрилитета, уменьшение потливости, нормализацию окраски кожных покровов), улучшение в психоэмоциональной сфере, более активный вербальный и невербальный контакт с окружающими, улучшение познавательной деятельности, снижение истощаемости психических процессов, уменьшение плаксивости, регресс аффективно-респираторных пароксизмов, улучшение общей и тонкой моторики. Таким образом, у детей раннего возраста, перенесших оперативную коррекцию врожденного порока сердца, применение Мексидола в послеоперационном периоде способствовало более быстрому разрешению неврологических синдромов, восстановлению и нормализации показателей психического, эмоционального и двигательного развития. В результате увеличивалось число детей без нарушений нервно-психического развития, что в дальнейшем способствовало улучшению адаптации детей и качества их жизни [24].

Еще одно важное направление исследований препарата Мексидол связано с его применением при нейроинфекциях у детей. Показано, что при гнойных менингитах развиваются нарушения свободнорадикального окисления липидов, белков и функций антиоксидантной системы, которые наиболее выражены в остром периоде заболевания [25—28]. Активация процессов перекисного окисления липидов и белков оказывает деструктивное влияние на нервную ткань, том числе клетки глии, на структуру и функции биомембран, что в совокупности с нарушениями гомеостаза приводит к гибели нейронов и усугублению процессов нейровоспаления [25—28]. С учетом этого назначение направленной антиоксидантной терапии показано уже на ранних этапах заболевания.

Находившихся в стационаре 38 детей с острыми гнойными менингитами (менингококковым и неустановленной этиологии) разделили на две группы. В 1-й группе (11 детей) дополнительно к базисной терапии назначался Мексидол в возрастных дозах в/в 2 раза в день. Во 2-й группе (27 детей) пациенты получали базисное лечение в зависимости от этиологии, формы и степени тяжести заболевания [25]. Проведение антиоксидантной терапии Мексидолом способствовало у детей 1-й группы более быстрому клиническому улучшению и уменьшению длительности нахождения в отделении интенсивной терапии на 2,3±0,3 дня — до 4,3±0,6 дня (p<0,05). У детей, получавших Мексидол, длительность лихорадочного периода была меньше на 2,5±0,3 дня (p<0,05), проявления общеинфекционного синдрома (недомогание, сонливость, вялость, слабость, повышенная утомляемость, психомоторное возбуждение, изменения кожных покровов в виде бледности, акроцианоза, мраморности) исчезали быстрее на 3,3±0,2 дня (p<0,05). Улучшение аппетита наблюдалось раньше на 3,1±0,3 дня (p<0,05), нормализация диуреза — на 2,2±0,2 дня (p>0,05). Регресс менингеального синдрома отмечался на 3,4±0,3 дня раньше (p<0,05), чем у больных, у которых Мексидол не применялся.

Л.А. Алексеева и соавт. [26] изучали роль эндогенной интоксикации в течении и исходах менингококковой инфекции у детей, а также занимались совершенствованием инфузионной терапии. У 19 пациентов с менингококковым менингитом при инфузионной терапии применялся в/в капельно физиологический раствор в сочетании с 5% раствором Мексидола в дозе 5 мг/кг/сут в течение 5 дней. Группу сравнения составили 44 ребенка, сопоставимых по возрасту, клиническим формам и тяжести менингококковой инфекции, получавших физиологический раствор, рассчитываемый по возрасту и физиологической потребности. При назначении Мексидола установлен как ранний, так и поздний эффект усовершенствованной интенсивной терапии. Ранний эффект проявлялся достоверно более быстрой нормализацией сознания (1,8±0,7 сут), ускорением в 2,1 раза регресса очаговой неврологической симптоматики, сокращением в 1,6 раза продолжительности судорожно-коматозного статуса и сроков пребывания в реанимации до 4±2 сут (группа сравнения — 6±2 сут). Поздний эффект характеризовался ускорением нормализации клинического анализа крови (8±4 сут) и санации цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) (10±2 сут) в отличие от группы сравнения (12±4 и 16±7 сут соответственно), а также снижением частоты неврологического дефицита при наблюдении в катамнезе через 3 мес на 28% (с 54% в группе сравнения до 26% в основной группе), что определяет перспективы совершенствования интенсивной терапии бактериальных гнойных менингитов у детей [26].

У 48 пациентов детского возраста с острыми гнойными менингитами и менингоэнцефалитами изучалось влияние Мексидола на результаты лечения [27]. В 1-й группе (n=23), помимо стандартной терапии, детям вводили Мексидол в дозе 100—200 мг/сут в течение 10 дней в/в капельно в физиологическом растворе. В контрольной группе (n=25) проводили общепринятую антибактериальную, противовоспалительную и инфузионную терапию. Клинико-лабораторное обследование проводилось трехэтапно: при поступлении в отделение, через 5 дней и по окончании 10-дневного курса Мексидола. Показано, что применение антиоксидантной терапии приводило к сокращению времени клинического улучшения и нормализации ряда биохимических показателей крови за счет более эффективного купирования синдрома системного воспалительного ответа. Оценка состава ЦСЖ обнаружила достоверное снижение цитоза со 2-го этапа исследования (p<0,05) у больных 1-й группы. В целом назначение Мексидола в остром периоде заболевания способствовало оптимизации прогноза и исходов при гнойных менингитах и менингоэнцефалитах.

Эффективность препарата Мексидол в лечении острых нейроинфекций (менингитов и энцефалитов бактериальной и вирусной этиологии) у детей на различных этапах инфекционного процесса, его сочетаемость с другими лекарственными препаратами (антибиотиками, противосудорожными средствами) изучалась у 106 пациентов в возрасте от 2 мес до 15 лет [28]. Основным критерием клинической оценки эффективности препарата явилась степень функ-

ционального восстановления больного на 10-е и 20-е сутки от начала заболевания и в динамике через 6 мес. Мексидол назначали в острой стадии заболевания по 100—200 мг 1—2 раза в сутки в/в капельно в течение 5—7 дней, затем по 50—100 мг (в зависимости от возраста и веса ребенка) в/м до 15 дней с последующим приемом внутрь в течение 4—6 нед. Показано положительное действие Мексидола на выраженность общемозговых и очаговых симптомов в острой стадии заболевания, а также при постинфекционной церебрастении в виде нормализации сна, уменьшения признаков гипервозбудимости, улучшения памяти и обучаемости. Препарат хорошо переносился больными, в том числе в сочетании с противосудорожными, нейро- и ангиотрофическими средствами [28].

Применение Мексидола анализировали в условиях реанимационного отделения и в раннем восстановительном периоде при клещевом, ветряночном и краснушном энцефалитах у 12 детей в возрасте 5—13 лет [29]. Начало

Исследования эффективности и безопасности препарата Мексидол при заболеваниях нервной системы у детей
Studies of the efficacy and safety of Mexidol in neurological diseases in children

Показание	Число пациентов, их возраст	Дозы и форма Мексидола, продолжительность терапии, число больных в группах	Источник
Синдром дефицита внимания и гиперактивности	333, 6—12 лет	3 группы лечения в соотношении 1:1:1: табл. 125 мг 2 раза в день, табл. 125 мг в день + плацебо, группа Плацебо; 42 дня	[12]
Синдром дефицита внимания и гиперактивности	43, 7—9 лет	2 группы: 20 (Мексидол) и 23 (контрольная); 125 мг/сут: по $^1/_2$ табл. 2 раза в день в течение 30 дней	[13]
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия	252, 1—28 дней	0,1—0,2 мл/кг массы тела в/в в течение 10 дней	[20]
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия	72, 1—28 дней	2 группы: 42 (Мексидол) и 30 (контрольная); 0,1—0,2 мл/кг массы тела в/в в течение 7—10 дней	[21]
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия	101, 1—6 мес	2 группы: 51 (Мексидол) и 50 (пантокальцин); табл. 125 мг, 5 мг/кг/сут в 2 приема в день, через 20—30 мин после кормления в течение 30 дней	[23]
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия	70, 6 мес — 1 год	2 группы: 35 (Мексидол) и 35 (контрольная); Мексидол в дозе 5—10 мг/кг/сут в комплексе реабилитационных мероприятий	[22]
Неврологические нарушения у детей, оперированных по поводу врожденного порока сердца	23, 4 мес — 1,5 года	2 группы: 12 (Мексидол) и 11 (контрольная); в/м в дозах 50—100 мг из расчета 5—10 мг/кг/сут в течение 10 дней, затем п/о в течение 1 мес в той же дозе	[24]
Бактериальный менингит	38, 1—15 лет	2 группы: 11 (Мексидол) и 27 (контрольная); в/в в возрастных дозах в период стационарного лечения	[25]
Менингококковый менингит	63, детский возраст	2 группы: 19 (Мексидол) и 44 (контрольная); в/в капельно физиологический раствор в сочетании с 5% раствором Мексидола в дозе 5 мг/кг/сут в течение 5 дней	[26]
Бактериальные менингиты и менингоэнцефалиты	48, детский возраст	2 группы: 23 (Мексидол) и 25 (контрольная); 100—200 мг/сут в/в капельно в физиологическом растворе в течение 10 дней	[27]
Менингиты и энцефалиты бактериальной и вирусной этиологии	106, 2 мес — 15 лет	100—200 мг 1—2 раза в день в/в капельно в течение 5—7 дней, затем по 50—100 мг (в зависимости от возраста и веса ребенка) в/м до 15 дней с последующим приемом внутрь в течение 4—6 нед	[28]
Энцефалиты: клещевой, ветряночный, краснушный	12, 5—13 лет	по 200 мг в/в капельно 2 раза в день в течение первых 10 дней, затем по 200 мг 1 раз в день в/в капельно, далее 100 мг в/м в течение 10 дней. В последующем в течение 1 мес по 1 табл. 0,125 г 2 раза в день	[29]
Эпилепсия посттравматическая	28, 10,2±1,4 года	Внутрь в средней суточной дозе 175 мг	[32]

заболевания у всех детей было острым, тяжесть состояния определялась степенью нарушения сознания. Нарушение сознания до сопора зарегистрировано у 6 больных, до комы — у 6 больных в первые 3 сут болезни. У $^1/_2$ пациентов кома сохранялась в течение 4 сут, у другой $^1/_2$ — 7—14 сут. Двигательные нарушения в виде гемипареза отмечены у 9 детей. Судороги чаще развивались в первые дни болезни, у 2 больных — на 4-е сутки. Мексидол назначался в дополнение к основной терапии в остром периоде и периоде ранней реконвалесценции по 200 мг (4 мл) в/в капельно 2 раза в день в течение первых 10 дней, затем по 200 мг 1 раз в день в/в капельно, далее по 100 мг (2 мл) в/м в течение 10 дней и в течение следующего месяца по 1 таблетке 0,125 г 2 раза в день. Применение Мексидола способствовало уменьшению тяжести клинических проявлений этих форм энцефалитов и положительно влияло на их исходы.

Важной проблемой детской неврологии является совершенствование методов противоэпилептической терапии. В экспериментальных моделях подтверждена способность Мексидола ослаблять судороги [30, 31]. Механизм противосудорожного действия определяется его влиянием на процессы свободнорадикального окисления, клеточную гипоксию и усилением действия ГАМК (за счет потенцирования ГАМК-рецепторов по механизму мембрано-рецепторного взаимодействия) [30, 31].

Представляет интерес дополнительное назначение препарата Мексидол к основной противоэпилептической терапии. Одиннадцати детям с посттравматической эпилепсией, получавшим противоэпилептическую терапию, был назначен Мексидол в средней суточной дозе 175 мг [32]. За время данной комплексной терапии в группе пациентов с частотой приступов более 1—2 раза в сутки количество приступов сократилось на 50%. Частота приступов в группе детей, переносивших до 12 приступов в месяц, также существенно сократилась. У $^1/_3$ детей количество приступов уменьшилось до 1—3, что свидетельствует об эффективности проведенной терапии.

Аналогичное лечение Мексидолом также было назначено 17 пациентам, у которых в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы определялась субклиническая эпилептиформная активность на ЭЭГ без клинической манифестации приступов [32]. В общей группе из 28 обследованных пациентов с типичными эпилептиформными изменениями на ЭЭГ отмечено статистически значимое увеличение индекса α-активности как по теменно-затылочным, так и по сенсомоторным отведениям в 67,9% (19/28) наблюдений, в сочетании с уменьшением эпилептиформной активности в 35,7% (10/28) наблюдений или ее исчезновением в 46,4% (13/28). Авторы заключили, что Мексидол может быть рекомендован к применению как безопасное и эффективное средство в комплексной терапии посттравматической эпилепсии у детей.

Следует отметить, что авторами всех приведенных исследований отмечается безопасность препарата Мексидол, что особенно важно с учетом специфики педиатрической популяции, для которой низкая частота нежелательных явлений имеет исключительную значимость.

Суммарные результаты вышеописанных исследований для наглядности представлены в **таблице**.

Заключение

Таким образом, эффективность и безопасность препарата Мексидол в педиатрической практике подтверждена для таких заболеваний, как нейроинфекции (менингиты и энцефалиты), перинатальная энцефалопатия, СДВГ, неврологические нарушения и задержка нервно-психического развития после оперативных вмешательств при врожденных пороках сердца, посттравматическая эпилепсия. Мексидол рекомендуется назначать перорально по 125 мг 2 раза в день в течение 6 нед (42 дня). Повторные курсы могут быть рекомендованы через 2—3 мес. С учетом уникального мультимодального действия препарата Мексидол представляется перспективным расширение круга показаний и снижения возрастной планки назначения для его применения в нейропедиатрии, основанного на результатах новых клинических исследований, которые будут организованы в соответствии с современными принципами доказательной медицины.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(12):86-90.
Voronina TA. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(12):86-90. (In Russ.).
2. Воронина Т.А. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике. *РМЖ*. 2016;24(7):434-438.
Voronina T.A. Pioneer of antioxidant neuroprotection. 20 years in clinical practice. *RMJ*. 2016;24(7):434-438. (In Russ.).
3. Щулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах Мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(12-2):87-93.
Shchulkin AV. A modern concept of antihypoxic and antioxidant effects of Mexidol. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(12-2):87-93. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro201811812287
4. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р. и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности Мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3-2):55-65.
Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, et al. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with Mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(3-2):55-65. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65
5. Федин А.И., Захаров В.В., Танашян М.М. и др. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование МЕМО). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):7-16.

Fedin AI, Zakharov VV, Tanashyan MM, et al. Results of the international multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluation of the efficacy and safety of sequential therapy in patients with chronic cerebral ischemia with drugs Mexidol and Mexidol FORTE 250 (MEMO study). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(11):7-16. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20211211117

6. Чухловина М.Л., Чухловин А.А. Особенности ведения пациентов с черепно-мозговой травмой. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(9):145-151.
Chukhlovina ML, Chukhlovin AA. Features of the patient management with traumatic brain injury. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(9):145-151. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro2021121091145

7. Захаров В.В., Ткачева О.Н., Мхитарян Э.А., Федин А.И. Эффективность Мексидола у пациентов разных возрастных групп с хронической ишемией головного мозга с когнитивными нарушениями (результаты субанализа международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования MEMO). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(11 вып. 2):73-80.
Zaharov VV, Tkacheva ON, Mkhitaryan EA, Fedin AI. Efficacy of Mexidol in patients with chronic brain ischemia and cognitive impairment of different age groups (results of sub-analysis of the international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of sequential therapy in patients with chronic brain ischemia MEMO). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022;122(11-2):73-80. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202212211273

8. *Клинические рекомендации по ведению детей с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы с диффузной мышечной гипотонией*. Утверждены на заседании Исполкома профессиональной ассоциации детских врачей Союза педиатров России на Всероссийской научно-практической Конференции «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» 28 сентября 2013 г.
Clinical recommendations for the management of children with the consequences of perinatal damage to the central nervous system with diffuse muscular hypotony. Approved at the meeting of the Executive Committee of the Professional Association of Pediatricians of the Union of Pediatricians of Russia at the All-Russian Scientific and Practical Conference «Pharmacotherapy and Dietetics in Pediatrics» on September 28, 2013. (In Russ.).

9. *Стандарт оказания специализированной медицинской помощи детям при клещевом вирусном энцефалите тяжелой степени тяжести*. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 года №1425н.
The standard of specialized medical care for children with tick-borne viral encephalitis of severe severity. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1425n dated December 24, 2012. (In Russ.).

10. *Клинические рекомендации (протокол лечения) «Оказание медицинской помощи детям, больным менингококковой инфекцией»*. ФГБУ НИИДИ ФМБА России. Общественная организация «Евроазиатское общество по инфекционным болезням».
Clinical recommendations (treatment protocol) «Providing medical care to children with meningococcal infection». FMBA of Russia. Public organization «Eurasian Society for Infectious Diseases». (In Russ.).

11. *Стандарт оказания специализированной медицинской помощи детям при генерализованной форме менингококковой инфекции тяжелой степени тяжести*. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 года №804н.
The standard of specialized medical care for children with a generalized form of severe meningococcal infection. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 804n dated November 9, 2012. (In Russ.).

12. Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю., Батышева Т.Т. и др. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования по оценке эффективности и безопасности препарата Мексидол в лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей (МЕГА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(4):75-86.
Zavadenko NN, Suvorinova NYu, Batysheva TT, et al. Results of a multicentre double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating the efficacy and safety of Mexidol in the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children (MEGA). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022;122(4):75-86. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202212204175

13. Потапова И.С., Хромина Н.В., Протопопова М.В. Течение школьной адаптации у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью на фоне применения Мексидола. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;S1:72-74.
Potapova IS, Khromina NV, Protopopova MV. The course of school adaptation in children with attention deficit hyperactivity disorder on the background of Mexidol use. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006;S1:72-74. (In Russ.).

14. Joseph N, Zhang-James Y, Perl A, Faraone SV. Oxidative Stress and ADHD: A Meta-Analysis. *J Atten Disord*. 2015;19(11):915-924.
https://doi.org/10.1177/1087054713510354

15. Nasim S, Naeini AA, Najafi M, Ghazvini M, Hassanzadeh A. Relationship between Antioxidant Status and Attention Deficit Hyperactivity Disorder Among Children. *Int J Prev Med*. 2019;10:41.
https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_80_18

16. Corona JC. Role of Oxidative Stress and Neuroinflammation in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(11):1039.
https://doi.org/10.3390/antiox9111039

17. Robberecht H, Verlaet AAJ, Breynaert A, De Bruyne T, Hermans N. Magnesium, Iron, Zinc, Copper and Selenium Status in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Molecules*. 2020;25(19):4440.
https://doi.org/10.3390/molecules25194440

18. Alvarez-Arellano L, González-García N, Salazar-García M, Corona JC. Antioxidants as a Potential Target against Inflammation and Oxidative Stress in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(2):176.
https://doi.org/10.3390/antiox9020176

19. Curpan AS, Luca AC, Ciobica A. Potential Novel Therapies for Neurodevelopmental Diseases Targeting Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:6640206.
https://doi.org/10.1155/2021/6640206

20. Левитина Е.В., Петрушина А.Д. Патогенетическое обоснование применения Мексидола в лечении гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей. *Российский педиатрический журнал*. 2001;6:4-8.
Levitina EV, Petrushina AD. Pathogenetic justification of the use of Mexidol in the treatment of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborn children. *Russian Pediatric Journal*. 2001;6:4-8. (In Russ.).

21. Аскерова Д.М. Применение Мексидола у новорожденных детей с синдромом задержки внутриутробного развития при коррекции гипоксико-ишемических поражений центральной нервной системы. *Успехи современного естествознания*. 2011;5:50-52.
Askerova DM. The use of Mexidol in newborns with intrauterine growth retardation in the correction of hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system. *The Successes of Modern Natural Science*. 2011;5:50-52. (In Russ.).

22. Бархатов М.В., Бочкун-Жарикова А.В., Викторова Г.И. и др. *Обоснованность применения препарата Мексидол у детей с последствиями гипоксических перинатальных энцефалопатий. Первый опыт применения препарата Мексидол в педиатрической практике*. М. 2005:25-32.
Barkhatov MV, Bochkun-Zharikova AV, Viktorova GI, et al. *The validity of the use of the drug Mexidol in children with the consequences of hypoxic perinatal encephalopathies. The first experience of using the medication Mexidol in pediatric practice*. M. 2005:25-32. (In Russ.).

23. Звонарева Е.В. Сравнение влияния Мексидола и пантокальцина на клинико-функциональные проявления постгипоксической энцефалопатии у детей раннего возраста. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012;Приложение 1:237-239.
Zvonareva EV. Comparison of the effect of Mexidol and pantocalcin on the clinical and functional manifestations of posthypoxic encephalopathy in infants. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012;S1:237-239. (In Russ.).

24. Хайретдинова Т.Б. Эффективность применения Мексидола у детей раннего возраста, оперированных по поводу врожденных пороков сердца, на этапах их реабилитации. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012;Приложение 1:240-245.
Khayretdinova TB. The effectiveness of Mexidol in young children operated on for congenital heart defects at the stages of their rehabilitation. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012;S1:240-245. (In Russ.).

25. Крюгер Е.А., Бобрышева А.В., Мазинова Э.Р. и др. Мексидол как корректор свободно-радикального окисления в комплексном лечении гнойных менингитов у детей. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2012;2(1-2):71-75.
Kryuger EA, Bobrysheva AV, Mazinova ER, et al. Mexidol as corrector free-radical oxidation in the complex treatment of purulent meningitis in children. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2012;2(1-2):71-75. (In Russ.).

26. Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Бессонова Т.В. Лабораторные критерии эндогенной интоксикации при менингококковой инфекции у детей. *Педиатр*. 2011;2(2):8-13.

Alekseeva LA, Skripchenko NV, Bessonova TV. Laboratory criterion for endogenous intoxication in meningococcal infection in children. *Pediatrician*. 2011;2(2):8-13. (In Russ.).

27. Хвойнов Д.В., Вельц А.В., Ахметова В.М., Викторов В.В., Галеев Ф.С. Применение Мексидола в интенсивной терапии гнойных нейроинфекций у детей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012;Приложение 1:91-95.
Khvoynov DV, Velts AV, Akhmetova VM, Viktorov VV, Galeev FS. The use of Mexidol in intensive therapy of purulent neuroinfections in children. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012;S1:91-95. (In Russ.).

28. Цыпина Л.Г. Применение Мексидола в комплексной терапии острых нейроинфекций у детей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012;Приложение 1:246-252.
Tsypina LG. The use of Mexidol in the complex therapy of acute neuroinfections in children. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012;S1:246-252. (In Russ.).

29. Караваева М.О., Кричкова Е.П. Применение Мексидола при очаговых формах клещевого энцефалита, ветряночного энцефалита и энцефалита при краснухе у детей в условиях реанимационного отделения и в раннем восстановительном периоде. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;Приложение 1:186-189.
Karavaeva MO, Kryuchkova EP. The use of Mexidol in focal forms of tick-borne encephalitis, chickenpox encephalitis and encephalitis with rubella in children in the intensive care unit and in the early recovery period. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006;S1:186-189. (In Russ.).

30. Воронина Т.А., Литвинова С.А., Неробкова Л.Н. и др. Сравнительные противосудорожные и противогипоксические эффекты Астрокса и Мексидола в инъекционных лекарственных формах и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината в субстанции. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2016;1:75-82.
Voronina TA, Litvinova SA, Nerobkova LN, et al. Comparative anticonvulsant and antihypoxic effects of Astroks and Mexidol in injectable form and 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate substance. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2016;1:75-82. (In Russ.).
https://doi.org/10.17749/2077-8333.2016.8.1.075-082

31. Авакян Г.Г., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Авакян Г.Н. Исследование и разработка наноформы 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината для лечения эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018;10(4):026-038.
Avakyan GG, Voronina TA, Nerobkova LN, Avakyan GN. Research and development of 2-ethyl-6-methyl-3-oxypyridine succinate nano form for the treatment of epilepsy. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2018;10(4):026-038. (In Russ.).
https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.4.026-038

32. Бархатов М.В., Носырев А.В., Дехтярь А.В., Галактионова М.Ю. Применение препарата Мексидол в комплексном лечении детей с посттравматической эпилепсией. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;S1:9-13.
Barkhatov MV, Nosyrev AV, Dekhtyar AV, Galaktionova MYu. The use of the drug Mexidol in the complex treatment of children with post-traumatic epilepsy. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006;S1:9-13. (In Russ.).

Поступила 12.09.2023
Received 12.09.2023
Принята к печати 20.09.2023
Accepted 20.09.2023