Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2021, т. 121, №11, с. 7-16
https://doi.org/10.17116/jnevro20211211117

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2021, vol. 121, no. 11, pp. 7-16
https://doi.org/10.17116/jnevro20211211117

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)

© А.И. ФЕДИН[1], В.В. ЗАХАРОВ[2], М.М. ТАНАШЯН[3], Е.И. ЧУКАНОВА[1], Е.Н. МАДЖИДОВА[4], Л.А. ШЕПАНКЕВИЧ[5, 6], О.Д. ОСТРОУМОВА[7]

[1]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
[3]ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;
[4]Ташкентский педиатрический медицинский институт Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан;
[5]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;
[6]ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия;
[7]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность последовательной терапии препаратом Мексидол внутривенно и Мексидол ФОРТЕ 250 перорально у пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ).

Материал и методы. В международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное в 15 клинических центрах, расположенных на территории Российской Федерации и Республики Узбекистан, включены 318 пациентов с ХИМ в возрасте от 40 до 90 лет. Пациенты рандомизированы в 2 группы, больные 1-й группы получали Мексидол внутривенно 500 мг 1 раз в сутки на протяжении 14 сут, далее Мексидол ФОРТЕ 250 назначался перорально по 250 мг 3 раза в сутки в течение последующих 60 сут; больные 2-й группы в аналогичном режиме получали плацебо. В качестве первичного критерия эффективности было выбрано среднее значение изменения балла по шкале МоСА на этапе завершения исследования пациентом по сравнению с исходным уровнем.

Результаты. По завершении исследования между 1-й и 2-й группами были выявлены достоверные различия по результату шкалы МоСА ($p<0,000001$). Нижняя граница 95% доверительного интервала для разности средних показателей основного критерия эффективности между 1-й и 2-й группами составила 1,51, что позволяет констатировать более высокую эффективность применения Мексидола. По оценкам вторичных конечных точек статистически значимое преимущество над плацебо на конечном визите достигнуто по следующим параметрам: тест замены цифровых символов, шкала оценки астении MFI-20, шкала тревоги Бека, опросник Вейна, шкала Тинетти, опросник SF-36 (психологический компонент здоровья), шкала CGI (шкала общего клинического впечатления). Установлен сопоставимый характер профиля безопасности Мексидола и плацебо.

Заключение. Продемонстрированы обоснованность и целесообразность последовательного применения Мексидола и Мексидола ФОРТЕ 250 при лечении пациентов с ХИМ.

Ключевые слова: *хроническая ишемия мозга, когнитивные нарушения, нейропсихологическое тестирование, этилметилгидроксипиридина сукцинат, Мексидол, Мексидол ФОРТЕ 250, лечение ХИМ, исследование МЕМО.*

Информация об авторах:
Федин А.И. — https://orcid.org/0000-0002-6996-2828
Захаров В.В. — https://orcid.org/0000-0002-8447-3264
Танашян М.М. — https://orcid.org/0000-0002-5883-8119
Чуканова Е.И. — https://orcid.org/0000-0002-3291-9615
Маджидова Е.Н. — https://orcid.org/0000-0002-2464-0315
Щепанкевич Л.А. — https://orcid.org/0000-0001-6951-2205
Остроумова О.Д. — https://orcid.org/0000-0002-0795-8225
Автор для переписки: Захаров В.В. — e-mail: zakharovenator@gmail.com

Как цитировать:
Федин А.И., Захаров В.В., Танашян М.М., Чуканова Е.И., Маджидова Е.Н., Щепанкевич Л.А., Остроумова О.Д. 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. https://doi.org/10.17116/jnevro20211211117

Results of an international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO)

© A.I. FEDIN[1], V.V. ZAKHAROV[2], M.M. TANASHYAN[3], E.I. CHUKANOVA[1], E.N. MADZHIDOVA[4], L.A. SHCHEPANKEVICH[5, 6], O.D. OSTROUMOVA[7]

[1]Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia;
[2]Sechenov First Moscow Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;
[3]Scientific Center of Neurology, Moscow, Russia;
[4]Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan;
[5]Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;
[6]Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia;
[7]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To assess the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol solution for intravenous and intramuscular administration, 50 mg/ml and Mexidol FORTE 250 film-coated tablets, 250 mg in patients with chronic brain ischemia (CBI).

Material and methods. An international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, conducted in 15 clinical centers located in Russian Federation and Republic of Uzbekistan, included 318 patients with CBI aged 40 to 90 years. The patients were randomized into 2 groups, the patients of the 1-st group received Mexidol intravenously 500 mg once daily for 14 days, followed by Mexidol FORTE 250 — 250 mg 3 times a day orally for 60 days; patients of the 2-nd group received a placebo in a similar mode. The primary endpoint was the mean value of difference by MoCA scale at the point of completing the therapy comparing to initial value.

Results. According to the results of the assessment of the primary endpoint, statistically significant changes in the MoCA scores at the stage of completion of study were revealed when comparing the dynamics between the 1-st and 2-nd groups ($p<0.000001$). The lower limit of the 95% confidence interval for the difference in the average of the main efficacy endpoint between the 1-st and 2-nd groups was 1.51, which allows to state a higher efficacy of the use of Mexidol. According to the estimates of secondary endpoints, a statistically significant advantage over placebo at the last visit achieved while evaluation by the following scales and tests: digit symbol substitution test, MFI-20 asthenia assessment scale, Beck anxiety scale, Vane questionnaire, Tinetti scale, SF-36 questionnaire (mental component of health), CGI scale. The comparable nature of the safety profile of Mexidol and Placebo was established.

Conclusion. The validity and expediency of the use of Mexidol and Mexidol FORTE 250 in the treatment of patients with CBI has been demonstrated.

Keywords: *chronic brain ischemia, cognitive impairment, neuropsychological testing, ethylmethylhydroxypyridine succinate, Mexidol, Mexidol FORTE 250, treatment of CBI, MEMO trial.*

Information about the authors:
Fedin A.I. — https://orcid.org/0000-0002-6996-2828
Zakharov V.V. — https://orcid.org/0000-0002-8447-3264
Tanashyan M.M. — https://orcid.org/0000-0002-5883-8119
Chukanova E.I. — https://orcid.org/0000-0002-3291-9615
Madzhidova E.N. — https://orcid.org/0000-0002-2464-0315
Shchepankevich L.A. — https://orcid.org/0000-0001-6951-2205
Ostroumova O.D. — https://orcid.org/0000-0002-0795-8225
Corresponding author: Zakharov V.V. — e-mail: zakharovenator@gmail.com

To cite this article:
Fedin AI, Zakharov VV, Tanashyan MM, Chukanova EI, Madzhidova EN, Shchepankevich LA, Ostroumova OD. Results of an international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(11):7–16. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro20211211117

Хронические цереброваскулярные заболевания, в частности, хроническая ишемия мозга (ХИМ), широко распространены в популяции [1—4]. Наиболее частыми клиническими проявлениями ХИМ являются когнитивные расстройства, а также такие симптомокомплексы, как тревога, депрессия, астения и двигательные расстройства прежде всего нарушения равновесия и ходьбы [5—7]. Лечение ХИМ включает патогенетическую и симптоматическую терапию [8, 9]. В комплексном лечении пациентов с ХИМ широко используются препараты с мультимодальным действием, которые способствуют оптимизации церебральной микроциркуляции и создают нейрометаболическую защиту нейронов в условиях ишемии и гипоксии. Однако до сегодняшнего дня количество рандомизированных исследований эффективности и безопасности медикаментозной терапии ХИМ невелико.

Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) — оригинальный российский антиоксидант и антигипоксант, синтезирован в НИИ фармакологии РАМН в сере-

дине 80-х годов [10]. Мексидол состоит из двух связанных и функционально значимых соединений: 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и сукцината, сочетание которых обусловливает его мультимодальные свойства [10—13]. Основные эффекты Мексидола — антиоксидантный, антигипоксантный и мембраностабилизирующий, а также уменьшение глутаматной эксайтотоксичности [10—14]. Благодаря их сочетанию, Мексидол оказывает ноотропный, антиамнестический, анксиолитический и другие эффекты [10, 14]. Эффективность Мексидола у пациентов с острой и хронической цереброваскулярной патологией продемонстрирована в ряде клинических исследований [5, 15—18]. Преимуществами препарата являются сочетание широты терапевтического эффекта с высоким профилем безопасности, отсутствие седативного, миорелаксирующего, стимулирующего действия [10, 14, 15].

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность последовательной терапии препаратами Мексидол парентерально и Мексидол ФОРТЕ 250 перорально у пациентов с ХИМ.

Материал и методы

Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (исследование МЕМО — МЕксидол — хроническая ишемия МОзга) было проведено в 15 клинических центрах, расположенных на территории Российской Федерации и Республики Узбекистан. В исследовании участвовали 318 пациентов в возрасте от 40 до 90 лет.

Критерии включения в исследование: установленный клинический диагноз ХИМ; синдром умеренных когнитивных нарушений (КН) в соответствии с DSM-5; оценка когнитивных функций по шкале МоСА до 25 баллов включительно; наличие признаков сосудистого поражения мозга по данным МРТ/КТ; давность клинических признаков ХИМ от 1 года до 5 лет.

Критерии невключения в исследование: любой диагноз заболевания менее чем за 6 мес до включения, которое может вызывать симптомы, схожие с исследуемой нозологией, острое нарушение мозгового кровообращения в течение 1 года до скрининга, воспалительные, демиелинизирующие заболевания головного мозга во время скрининга или в анамнезе, уровень депрессии по шкале Гамильтона на скрининге ⩾14 баллов, тяжелые когнитивные нарушения/деменция, психические расстройства (кроме синдрома умеренных КН), соматические заболевания в стадии декомпенсации во время скрининга, непереносимость любого из компонентов исследуемых препаратов в анамнезе, беременность, период лактации.

В качестве первичного критерия эффективности было выбрано среднее значение изменения балла по шкале МоСА на этапе завершения пациентом исследования по сравнению с исходным уровнем. В качестве вторичных критериев эффективности использовалась оценка динамики по тесту замены цифровых символов, субъективной шкале оценки астении MFI-20, шкале тревоги Бека, шкале вегетативного статуса Вейна, шкале равновесия и ходьбы Тинетти, опроснику для оценки качества жизни SF-36, шкале общего клинического впечатления CGI (*англ.:* Clinical Global Impressions Scale). Безопасность терапии оценивалась на основании наличия и тяжести нежелательных явлений (НЯ), регистрируемых в ходе исследования.

Схема исследования включала визит 0 (период скрининга не более 7 дней), визит 1 (начало парентеральной терапии), визит 2 (завершение парентеральной терапии), визит 3 (телефонный контакт), визит 4 (завершение 1-го месяца таблетированной терапии), визит 5 (завершающий визит). После проведения клинико-нейропсихологического исследования в соответствии с протоколом больные 1-й группы получали Мексидол внутривенно по 500 мг в 100—200 мл 0,9% раствора NaCl 1 раз в сутки на протяжении 14 сут, далее назначался Мексидол ФОРТЕ 250 (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) по 250 мг 3 раза в сутки в течение последующих 60 сут. Больные 2-й группы в аналогичном режиме получали плацебо.

Все пациенты на протяжении предшествующего месяца получали в неизменных дозах и комбинациях препараты базисной терапии (антиагреганты, антигипертензивные, гиполипидемические и прочие средства).

Статистическая обработка данных, полученных в ходе проведения исследования, проводилась с использованием валидированного специализированного программного обеспечения — статистического пакета Tibco Statistica v.13.

Результаты

Распределение пациентов в группы исследования представлено на **рис. 1**.

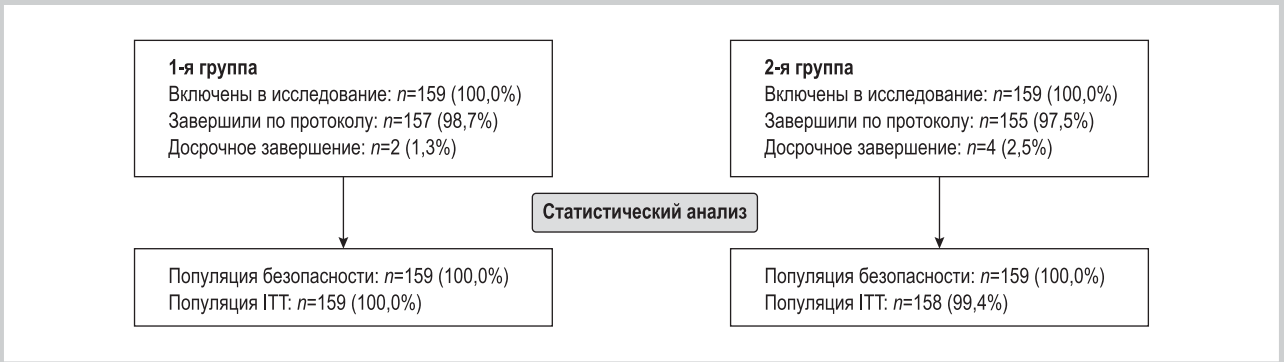

Рис. 1. **Распределение пациентов в группы исследования.**
ITT (англ.: Intent-to-treat population) — популяция по назначенному лечению.

Fig. 1. **Distribution of patients into study groups.**
ITT (English: Intent-to-treat population) — the population according to the prescribed treatment.

Досрочно завершили исследование 6 пациентов. Причинами досрочного завершения в 1-й группе оказались невозможность или отказ пациента следовать требованиям протокола (n=1, 0,6%), отзыв информированного согласия (n=1, 0,6%), во 2-й группе: невозможность или отказ пациента следовать требованиям протокола (n=1, 0,6%) и отзыв информированного согласия (n=3, 1,9%).

Группы были сопоставимы по исходным характеристикам пациентов. Исходная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в **табл. 1.**

Также исходно группы были сопоставимы между собой по изучаемым клиническим показателям **(табл. 2)**.

Результаты и обсуждение

Эффективность. Первичная и вторичные конечные точки

Статистически значимые изменения баллов по шкале МоСА на этапе завершения исследования пациентом (визит 5) были выявлены при сравнении динамики между 1-й и 2-й группами (p<0,000001, t-критерий для независимых выборок). По результатам исследования первичной конечной точки динамика теста МоСА между скрининговым и завершающим визитами в 1-й группе составила 4,22±2,59 балла, во 2-й группе — 2,17±2,20 балла (среднее значение разности между группами 2,05 балла). Нижняя граница 95% доверительного интервала для разности средних основного показателя эффективности в группах является положительной величиной 1,51, что свидетельствует о превосходящей эффективности терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 над плацебо **(табл. 3)**.

При сравнении медианы изменения баллов по шкале МоСА по визитам, по сравнению с исходным уровнем, уже начиная со 2-го визита отмечены статистически достоверные различия динамики баллов между группами. Далее на фоне длительной последовательной терапии была отмечена нарастающая положительная динамика в 1-й группе **(рис. 2)**. Во 2-й группе по завершении исследования медиана абсолютного значения не достигла показателей нормы при оценке по шкале МоСА, различия между группами статистически значимы (p=0,000).

Таблица 1. **Исходная характеристика пациентов, включенных в исследование**

Table 1. **Initial characteristics of patients**

Показатель	1-я группа (n=159)	2-я группа (n=159)	p
Возраст, годы (Mean±SD)	60,08±9,86	60,73±9,03	0,538[a]
ИМТ, Me [Q_1; Q_3], кг/м^2	28,08 [25,51; 31,02]	27,47 [25,53; 30,99]	0,818[b]
Пол, n (%)			0,794[c]
мужской	40 (25,16)	38 (23,90)	
женский	119 (74,84)	121 (76,10)	
Раса, n (%)			0,627[c]
европеоидная	149 (93,71)	151 (94,97)	
монголоидная	10 (6,29)	8 (5,03)	

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; [a]t-критерий Стьюдента; [b]критерий Манна—Уитни, [c]критерий χ^2 Пирсона.
Note. BMI — body mass index; [a]t-Student's criterion; [b]Mann-Whitney criterion, [c]Pearson χ^2 criterion.

Таблица 2. **Результаты исходного обследования пациентов (популяция ITT)**

Table 2. **Results of the initial examination of patients (ITT population)**

Показатель (баллы)	1-я группа (n=159)	2-я группа (n=158)	p
Шкала МоСА, Me [Q_1; Q_3]	22 [20; 23]	22 [21; 23]	0,435[b]
Опросник SF-36 (физический компонент здоровья), Me [Q_1; Q_3]	44 [38; 51]	45 [39; 50]	0,821[b]
Опросник SF-36 (психологический компонент здоровья), Me [Q_1; Q_3]	45 [36; 52]	45 [39; 52]	0,528[b]
Шкала MFI-20, M±SD	59,8±13,4	58,8±13,8	0,520[a]
Шкала тревоги Бека, Me [Q_1; Q_3]	9 [6; 16]	9 [6; 14]	0,342[b]
Опросник Вейна, Me [Q_1; Q_3]	26 [16; 36]	24 [17; 36]	0,755[b]
Тест замены цифровых символов, Me [Q_1; Q_3]	32 [24; 40]	34 [26; 40]	0,483[b]
Шкала Тинетти, Me [Q_1; Q_3]	33 [30; 36]	34 [30; 37]	0,248[b]

Примечание. [a]t-критерий Стьюдента; [b]критерий Манна—Уитни.
Note. [a]t-Student's criterion; [b]Mann—Whitney criterion.

Таблица 3. **Разница значений по шкале МоСА между визитом 5 и визитом 0**

Table 3. **Dynamics by MoCA scale on Visit 5 compared to Visit 0**

Шкала МоСА (баллы)	Основная популяция		
	1-я группа (n=157)	2-я группа (n=155)	Среднее значение разности [95% ДИ] (баллы)
Разница значений по шкале между визитом 5 и визитом 0	4,22±2,59	2,17±2,20	2,05 [1,51; 2,58]
t-Критерий для независимых выборок		p<0,000001	

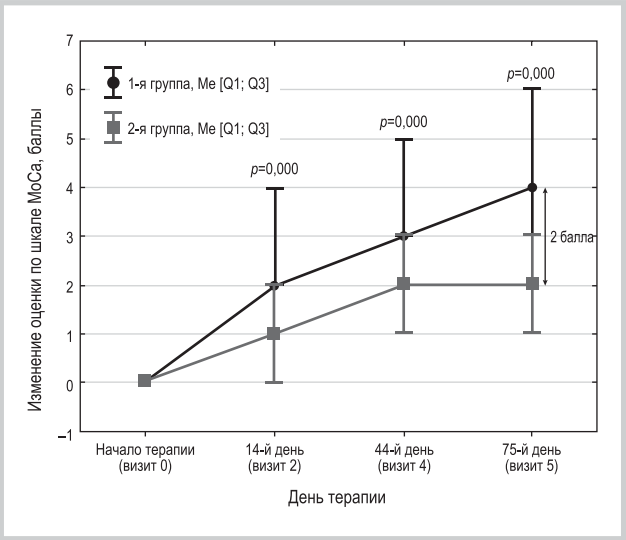

Рис. 2. **Динамика баллов по шкале MoCA по сравнению с исходным уровнем (медианы абсолютной динамики, 25-й и 75-й процентили, *p* — значения критерия Манна—Уитни).**

Fig. 2. **Dynamics of MoCA scores compared to the baseline level (medians of the absolute dynamics, 25th and 75th percentiles, *p* — values Man—Whitney test).**

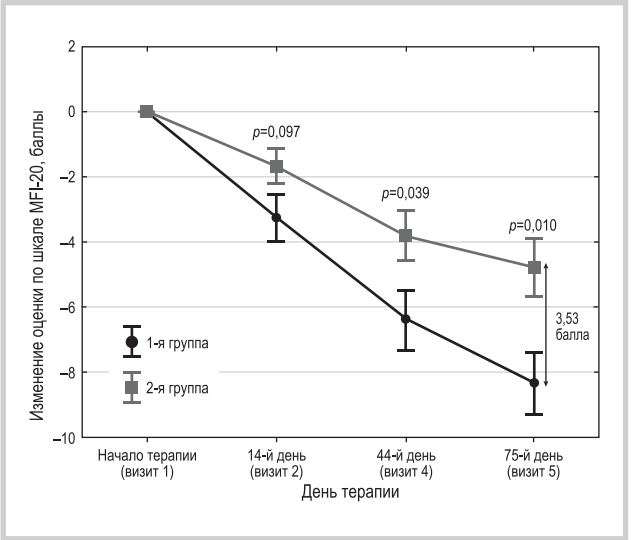

Рис. 4. **Динамика баллов по шкале MFI-20 по сравнению с исходным уровнем (средние значения абсолютной динамики, 95% доверительные интервалы, значения *t*-критерия Стьюдента).**

Fig. 4. **Dynamics of scores on the MFI-20 scale compared to the baseline level (mean values of absolute dynamics, 95% confidence intervals, values of Student's *t*-test).**

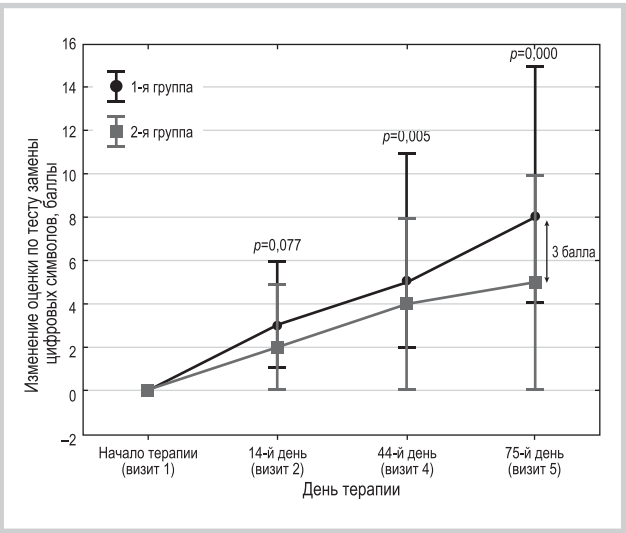

Рис. 3. **Динамика баллов по тесту замены цифровых символов по сравнению с исходным уровнем.**
Здесь и на **рис. 5—8**: медианы абсолютной динамики, 25-й и 75-й процентили, p — значения критерия Манна—Уитни.

Fig. 3. **Dynamics of scores based on the results of the digital symbol substitution test compared to the baseline level.**
Here and in **fig. 5—8**: medians of the absolute dynamics, 25th and 75th percentiles, *p* — values Man—Whitney test.

Изменения при оценке по тесту замены цифровых символов оценивались по результатам, полученным на визитах 2, 4 и 5, по сравнению с результатами, полученными на визите рандомизации (визит 1) **(рис. 3)**.

Статистически достоверные различия между группами при сравнении медиан абсолютной динамики по тесту замены цифровых символов отмечаются уже с визита 4 (спустя 1 мес таблетированной терапии). Медианы абсолютной динамики баллов по тесту замены цифровых символов на визите 5 по сравнению с исходным уровнем составили 8,00 [4,00; 15,00] балла в 1-й группе и 5,00 [0,00; 10,00] балла во 2-й группе. Различия между группами статистически значимы (p=0,000). Таким образом, отмечается нарастающая положительная динамика при оценке по данному тесту на фоне длительной последовательной терапии.

Изменения при оценке по шкале астении MFI-20 оценивались по результатам, полученным на визитах 2, 4 и 5, по сравнению с результатами, полученными на визите рандомизации (визит 1) **(рис. 4)**. Средние значения абсолютной динамики баллов по шкале астении MFI-20 на визите 5 по сравнению с исходным уровнем составили –8,33±12,68 балла в 1-й группе и –4,80±11,42 балла во 2-й группе, различия между группами статистически значимы (p=0,010).

Было выявлено, что статистически достоверные различия между группами при сравнении средних значений абсолютной динамики по шкале астении MFI-20 отмечаются уже с визита 4 (спустя 1 мес таблетированной терапии). Также отмечается нарастающая положительная динамика при оценке по данной шкале на фоне длительной последовательной терапии.

Изменения при оценке по шкале тревоги Бека оценивались по результатам, полученным на визитах 2, 4 и 5, по сравнению с результатами, полученными на визите рандомизации (визит 1) — **(рис. 5)**. Несмотря на то, что пациенты, включенные в исследование, характеризовались незначительным уровнем тревоги, статистически достоверные различия между группами при сравнении медиан абсолютной динамики по шкале тревоги Бека отмечаются уже с визита 2 (завершение парентеральной терапии). Также отмечается нарастающая положительная динамика при оценке по шкале тревоги Бека на фоне длительной последовательной терапии. Медианы абсолютной динами-

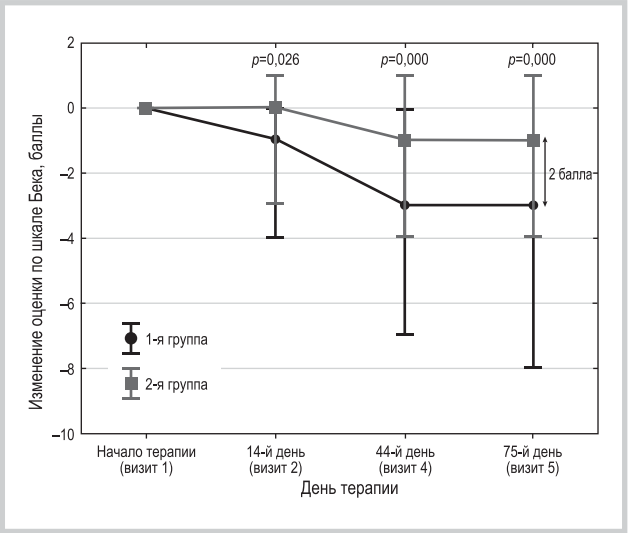

Рис. 5. **Динамика баллов по шкале тревоги Бека по сравнению с исходным уровнем.**

Fig. 5. **Dynamics of scores on the Beck anxiety scale compared to the baseline level.**

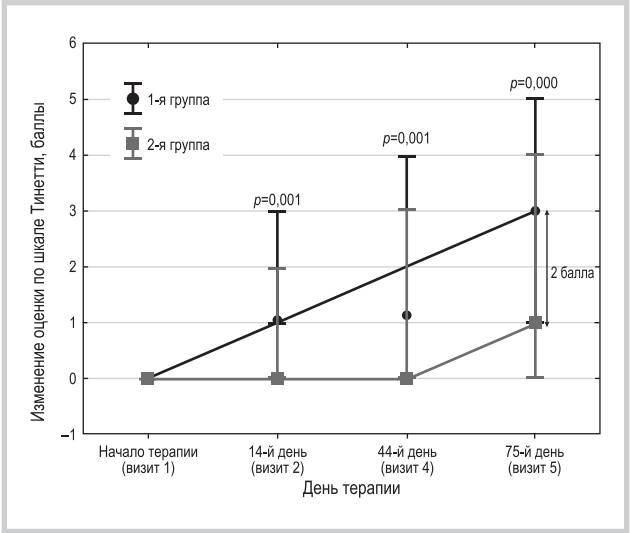

Рис. 7. **Динамика баллов по шкале Тинетти по сравнению с исходным уровнем.**

Fig. 7. **Dynamics of scores on the Tinetti scale compared to the baseline level.**

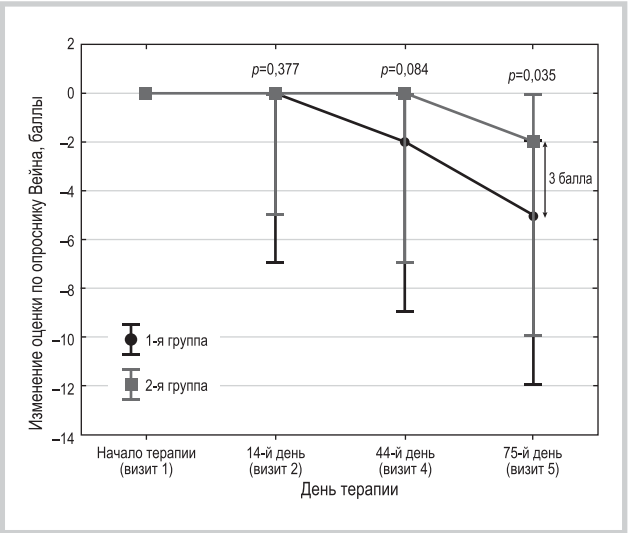

Рис. 6. **Динамика баллов по опроснику Вейна по сравнению с исходным уровнем.**

Fig. 6. **Dynamics of points on the Vane questionnaire compared to the baseline level.**

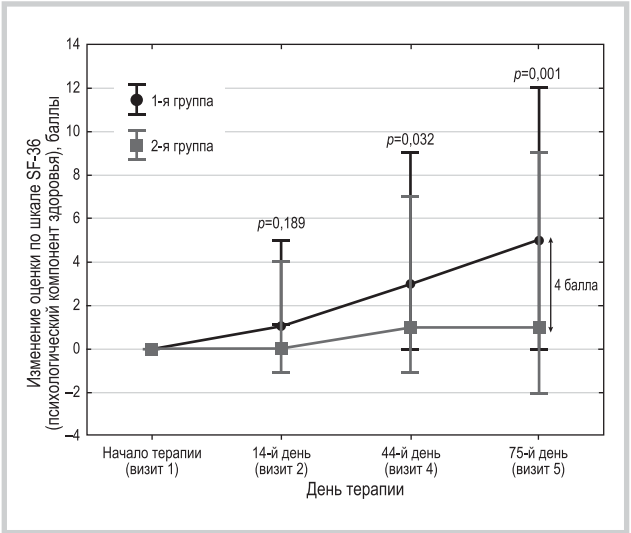

Рис. 8. **Динамика баллов по опроснику SF-36 (психологический компонент здоровья) по сравнению с исходным уровнем.**

Fig. 8. **Dynamics of scores on the SF-36 questionnaire (mental component of health) compared to the baseline level.**

ки баллов по шкале тревоги Бека на визите 5 по сравнению с исходным уровнем составили –3,00 [–8,00; –1,00] балла в 1-й группе и –1,00 [–4,00; 1,00] балла во 2-й группе, различия между группами статистически значимы (p=0,000).

Изменения при оценке по опроснику Вейна оценивались по результатам, полученным на визитах 2, 4 и 5, по сравнению с результатами, полученными на визите рандомизации (визит 1) **(рис. 6)**.

Медианы абсолютной динамики баллов на визите 5 по сравнению с исходным уровнем составили –5,00 [–12,00; 0,00] балла в 1-й группе и –2,00 [–10,00; 0,00] балла во 2-й группе. Различия между группами статистически значимы (p=0,035).

Изменения при оценке по шкале Тинетти оценивались по результатам, полученным на визитах 2, 4 и 5, по сравнению с результатами, полученными на визите 1 **(рис. 7)**.

Статистически достоверные различия между группами при сравнении медиан абсолютной динамики отмечаются уже с визита 2 (завершение парентеральной терапии). Медианы абсолютной динамики баллов по шкале Тинетти на визите 5 по сравнению с исходным уровнем составили 3,00 [1,00; 5,00] балла в 1-й группе и 1,00 [0,00; 4,00] балла во 2-й группе. Различия между группами статистически значимы (p=0,000). Таким образом, отмечается нарастающая положительная динамика при оценке по шкале Тинетти на фоне длительной последовательной терапии.

Изменения при оценке по опроснику SF-36 оценивались по результатам, полученным на визитах 2, 4 и 5, по сравнению с результатами, полученными на визите 1. Отдельно оценивали физический и психологический компоненты. Согласно полученным результатам, по физическому компоненту отмечена тенденция к более высокому показателю в 1-й группе, однако статистическая значимость по сравнению со 2-й группой не была достигнута.

Статистически достоверные различия между группами при сравнении медиан абсолютной динамики по опроснику SF-36 (психологический компонент здоровья) отмечаются уже с визита 4 (спустя 1 мес таблетированной терапии) **(рис. 8)**. Медианы абсолютной динамики баллов по опроснику SF-36 (психологический компонент здоровья) на визите 5 по сравнению с исходным уровнем составили 5,00 [0,00; 12,00] балла в 1-й группе и 1,00 [–2,00; 9,00] балла во 2-й группе, различия между группами статистически значимы (p=0,001). Таким образом, отмечается нарастающая положительная динамика при оценке по данному опроснику на фоне длительной последовательной терапии.

Динамика при оценке по шкале общего клинического впечатления (CGI) оценивалась по результатам, получен-

Таблица 4. **Статистический анализ оценки по шкале CGI**
Table 4. **Statistical analysis of value by CGI**

CGI	Визит 2		Визит 5	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
1 (сильное улучшение, НЯ отсутствуют)				
абс.	20	9	45	7
%	12,58	5,73	28,66	4,52
3 (сильное улучшение, однако НЯ оказывают существенное влияние на жизнедеятельность пациента)				
абс.	2	1	1	0
%	1,26	0,64	0,64	0,00
4 (сильное улучшение, НЯ превосходят терапевтическое воздействие)				
абс.	1	1	0	1
%	0,63	0,64	0,00	0,65
5 (ощутимое улучшение, НЯ отсутствуют)				
абс.	16	9	39	16
%	10,06	5,73	24,84	10,32
9 (незначительное улучшение, НЯ отсутствуют)				
абс.	75	53	54	56
%	47,17	33,76	34,39	36,13
10 (незначительное улучшение, НЯ не оказывают существенного влияния на жизнедеятельность пациента)				
абс.	4	2	3	0
%	2,52	1,27	1,91	0,00
11 (незначительное улучшение, НЯ оказывают существенное влияние на жизнедеятельность пациента)				
абс.	1	0	0	0
%	0,63	0,00	0,00	0,00
13 (состояние не изменилось или ухудшилось, НЯ отсутствуют)				
абс.	40	82	15	75
%	25,16	52,23	9,55	48,39
Различия между группами	Критерий χ^2 Пирсона: p=0,000		Критерий χ^2 Пирсона: p=0,000	

Таблица 5. **Результаты оценки вторичных критериев эффективности**
Table 5. **Results of evaluation of secondary efficacy criteria**

Показатель (баллы)	Значения разности показателей на визитах 1 и 5		
	1-я группа (n=157)	2-я группа (n=155)	p
Тест замены цифровых символов, Me [Q_1; Q_3]	8 [4; 15]	5 [0; 10]	0,000[b]
Шкала MFI-20, $M \pm SD$	–8,33±12,68	–4,80±11,42	0,010[a]
Шкала тревоги Бека, Me [Q_1; Q_3]	–3 [–8; –1]	–1 [–4; 1]	0,000[b]
Опросник Вейна, Me [Q_1; Q_3]	–5 [–12; 0]	–2 [–10; 0]	0,035[b]
Шкала Тинетти, Me [Q_1; Q_3]	3 [1; 5]	1 [0; 4]	0,000[b]
Опросник SF-36 (психологический компонент здоровья), Me [Q_1; Q_3]	5 [0; 12]	1 [–2; 9]	0,001[b]

Примечание: [a]t-критерий Стьюдента; [b]критерий Манна—Уитни.
Note. [a]t is the Student's criterion; [b]is the Mann—Whitney criterion.

Таблица 6. **Число пациентов с нежелательными явлениями**
Table 6. **Number of patients with AE**

Нежелательное явление	1-я группа (*n*=159)		2-я группа (*n*=159)		*p* (точный критерий Фишера; критерий χ^2 Пирсона)
	n	%	*n*	%	
Желудочно-кишечные нарушения					1,000
Диспепсия	2	1,26	1	0,63	
Тошнота	1	0,63	0	0,00	
Инфекции и инвазии					1,000
Инфекция верхних дыхательных путей	1	0,63	2	1,26	
Инфекция дыхательных путей	0	0,00	1	0,63	
Пневмония вирусная	0	0,00	1	0,63	
Лабораторные и инструментальные данные					—
Повышение артериального давления	0	0,00	2	1,26	
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	0	0,00	3	1,89	
Повышение уровня аспартатаминотрансферазы	0	0,00	2	1,26	
Повышение уровня креатинина в крови	0	0,00	1	0,63	
Повышение уровня мочевины в крови	0	0,00	1	0,63	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения					—
Зуд в носу	2	1,26	0	0,00	
Першение в горле	4	2,51	0	0,00	
Чиханье	1	0,63	0	0,00	
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки					—
Сыпь	1	0,63	0	0,00	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани					1,000
Артралгия	2	1,26	1	0,63	
Боль в конечности	0	0,00	1	0,63	
Боль в области спины	1	0,63	0	0,00	
Тугоподвижность сустава	0	0,00	1	0,63	
Нарушения со стороны нервной системы					0,400
Головокружение	1	0,63	2	1,26	
Дисгевзия	2	1,26	0	0,00	
Нарушение поддержания равновесия	0	0,00	1	0,63	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					0,714[a]
Гематурия	0	0,00	2	1,26	
Гипероксалурия	0	0,00	1	0,63	
Гликозурия	0	0,00	1	0,63	
Лейкоцитурия	1	0,63	0	0,00	
Почечная боль	0	0,00	1	0,63	
Протеинурия	0	0,00	1	0,63	
Нарушения со стороны сердца					—
Блокада правой ножки пучка Гиса	0	0,00	1	0,63	
Сердцебиение	0	0,00	1	0,63	
Тахикардия	0	0,00	1	0,63	
Гиперемия	0	0,00	1	0,63	
Общие нарушения и реакции в месте введения					—
Ощущение жара	0	0,00	1	0,63	
Психические расстройства					—
Паническая атака	0	0,00	1	0,63	

Примечание. [a]Значения рассчитаны как число пациентов, у которых возникло НЯ, и их доля от популяции безопасности (*n*=159) для каждой из групп.
Note. [a]The number of patients who have had AE and their share in the safety population (*n*=159) for each of the groups were calculated.

ным на визитах 2 и 5, по сравнению с результатами, полученными на визите 1 **(табл. 4)**. При оценке по шкале CGI установлены статистически достоверные различия между группами.

Таким образом, статистически достоверные различия между группами при сравнении медиан абсолютной динамики, уже начиная с визита 2 (завершение парентеральной терапии), отмечаются при оценке по шкале MoCA, шкале тревоги Бека, шкале равновесия и ходьбы Тинетти, а также статистически достоверные различия между группами отмечаются при оценке по шкале CGI. Статистически достоверные различия между группами при сравнении медиан абсолютной динамики, уже начиная с визита 4 (спустя 1 мес таблетированной терапии), отмечаются при оценке по тесту замены цифровых символов, опроснику SF-36 (психологический компонент здоровья). В эти же сроки отмеча-

ются статистически достоверные различия между группами при сравнении средних значений абсолютной динамики при оценке по шкале MFI-20. Статистически достоверные различия между группами при сравнении медиан абсолютной динамики при оценке по опроснику Вейна отмечались на визите 5. Полученные результаты свидетельствуют о преимуществе длительной последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 по сравнению с плацебо **(см. рис. 2—8, табл. 4, 5)**.

Безопасность

В результате анализа безопасности лечения всего было зарегистрировано 53 НЯ, ни одно из которых не было серьезным. НЯ были выявлены у 15 (9,43%) пациентов 1-й группы (всего 19 НЯ) и у 21 (13,21%) — 2-й группы (всего 34 НЯ), различия частоты НЯ статистически незначимы (p=0,288 критерий χ^2 Пирсона). Относительный риск возникновения НЯ в 1-й группе по сравнению со второй группой составил 0,82; 95% ДИ [0,55; 1,22]. Статистически значимых различий между сравниваемыми группами в отношении риска возникновения НЯ выявлено не было.

Все зарегистрированные в настоящем исследовании НЯ имели легкую и умеренную степень тяжести; в обеих группах подавляющее большинство НЯ (47) соответствовало легкой степени тяжести. В 1-й группе 19 (100%) НЯ и во 2-й группе 28 (82,4%) НЯ имели легкую степень тяжести, различия между группами были статистически незначимы (p=0,077 точный критерий Фишера). В подавляющем большинстве случаев НЯ купировались самостоятельно (из них 16 (84,2%) — в 1-й и 21 (61,8%) — во 2-й группе; p=0,223). Обобщенная информация по всем зарегистрированным НЯ представлена в **табл. 6**. Результаты лабораторных анализов, физикального обследования также свидетельствовали об отсутствии значимых различий между сравниваемыми группами.

Заключение

Результаты проведенного исследования убедительно свидетельствуют о высокой клинической эффективности длительной последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 у пациентов с ХИМ и о безопасности, сопоставимой с плацебо. В ходе исследования была доказана превосходящая эффективность терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 над плацебо.

Статистически достоверные различия между группами по шкале МоСА, шкале тревоги Бека, шкале равновесия и ходьбы Тинетти, шкале CGI определялись уже со 2-й недели терапии (завершение парентерального введения). Статистически достоверные различия между группами по тесту замены цифровых символов, опроснику SF-36 (психологический компонент здоровья) и шкале MFI-20 выявлялись с 4-й недели лечения (парентеральная фаза и месяц пероральной терапии). Статистически достоверные различия между группами по опроснику Вейна отмечены по завершении длительной последовательной терапии.

Положительная динамика на фоне длительной последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 носила нарастающий характер при оценке по всем указанным шкалам, тесту и опросникам. Следовательно, терапия Мексидолом приводила к значимому регрессу выраженности таких важных проявлений ХИМ, как когнитивные, эмоциональные, вегетативные и двигательные нарушения. Одновременный значимый регресс всех основных клинических проявлений ХИМ является важным аргументом в пользу того, что терапия Мексидолом оказывает влияние на патогенетические основы хронического сосудистого поражения головного мозга, не ограничиваясь симптоматическим улучшением.

Результаты статистического анализа частоты возникновения НЯ, показателей лабораторных анализов, физикального обследования продемонстрировали отсутствие значимых различий между сравниваемыми группами по основным показателям безопасности, что свидетельствует о хорошей переносимости последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 и о профиле безопасности, сопоставимом с плацебо, в том числе у пациентов, получавших препараты базисной терапии (антиагреганты, антигипертензивные, гиполипидемические).

Таким образом, клиническая эффективность, безопасность применения и хорошая переносимость позволяют рекомендовать применение Мексидола в повседневной практике для лечения пациентов с ХИМ в качестве средства патогенетической терапии когнитивных, эмоциональных, вегетативных и двигательных нарушений.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке фармацевтической компании «Векторфарм».

Conflict of interest: the article was prepared with the support of the pharmaceutical company «Vectorpharm».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гусев Е.И., Чуканова Е.И., Чуканова А.С. *Хроническая цереброваскулярная недостаточность (факторы риска, патогенез, клиника, лечение)*. М.: АСТ. 2018;149.
Gusev EI, Chukanova EI, Chukanova AS. *Chronic cerebrovascular insufficiency (risk factors, pathogenesis, clinic, treatment)*. M.: AST. 2018;149. (In Russ.).
2. Захаров В.В., Слепцова К.Б., Мартынова О.О. Хроническая ишемия мозга: взгляд из XXI века. *РМЖ*. 2021;5:45-49.
Zakharov VV, Sleptsova KB, Martynova OO. Chronic cerebral ischemia: a view from the XXI century. *RMJ*. 2021;5:45-49. (In Russ.).
3. Кулеш А.А., Емелин А.Ю., Боголепова А.Н. и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):4-12.
Kulesh AA, Emelin AYu, Bogolepova AN. et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dement) stage. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):4-12. (In Russ.).
https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-4-12
4. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;105(2):13-17.
Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB. Syndrome of moderate cognitive impairment in dyscirculatory encephalopathy. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2005;105(2):13-17. (In Russ.).

5. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(12):21-26.
Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV. Chronic cerebrovascular diseases against the background of metabolic syndrome: new approaches to treatment. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2012;112(12):21-26. (In Russ.).

6. Федин А.И. *Амбулаторная неврология. Избранные лекции для врачей первичного звена здравоохранения*. М.: Гэотар-Медиа; 2019.
Fedin AI. *Outpatient neurology. Selected lectures for primary care physicians*. M.: Geotar-Media; 2019. (In Russ.).

7. *Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста*. Клинические рекомендации, 2020.
Cognitive disorders in elderly and senile people. Clinical Recommendations, 2020. (In Russ.).
https://rgnkc.ru/images/metod_materials/KR_KR.pdf

8. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1985;85(9):81-88.
Shmidt EV. Classification of vascular lesions of brain and spinal cord. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov.* 1985;85(9):81-88. (In Russ.).

9. Танашян М.М. *Цереброваскулярная патология и метаболический синдром.* М.: АСТ 345; 2019.
Tanashyan MM. *Cerebrovascular pathology and metabolic syndrome.* M.: AST 345; 2019. (In Russ.).

10. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(12):86-90.
Voronina TA. Mexidol: spectrum of pharmacological effects. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2012;112(12):86-90. (In Russ.).

11. Громова О.А., Торшин И.Ю., Федотова Л.Э. Геронтоинформационный анализ свойств молекулы мексидола. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(4):46-54.
Gromova OA, Torshin IYu, Fedotova LE. Geriatric information analysis of the molecular properties of mexidole. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(4):46-54. (In Russ.).
https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-46-54

12. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стельмашук Е.В. и соавт. Изучение нейропротективного действия мексидола на клеточной модели глутаматного стресса. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(12):71-77.
Gromova OA, Torshin IYu, Stelmashuk EV. et al. To study the neuroprotective effect of mexidol on a cellular model of glutamate stress. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2017;117(12):71-77. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro201711712171-77

13. Щулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018;118(12-2):87-93.
Shchulkin AV. Modern ideas about the antihypoxic and antioxidant effects of mexidol. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. Special issues*. 2018;118(12-2):87-93. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro201811812287

14. Громова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С. и др. Сравнительный хемореактомный анализ Мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(1-2):75-83.
Gromova OA, Torshin IYu, Sardaryan IS. et al.Comparative chemoreactomic analysis of Mexidol. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S. S. Korsakov. Special issues*. 2017;117(1-2):75-83. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20171171275-84

15. Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Сереброва С.Ю. и др. Эффективность и безопасность применения этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):119-124.
Zhuravleva MV, Prokofiev AB, Serebrova SYu. et al. Efficacy and safety of ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients with chronic cerebral ischemia. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S. S. Korsakov*. 2020;120(6):119-124. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro2020120061119

16. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение Инсульт*. 2006;118(18):47-54.
Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Narcissov YaR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of mexidol in the complex therapy of ischemic stroke in the acute period. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. The Stroke app*. 2006;118(18):47-54. (In Russ.).

17. 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. *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, parallel-group study of the efficacy and safety of mexidol in long-term sequential therapy in patients in acute and early recovery period. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2017;117(3-2):55-65. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65

18. 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 in the framework of sequential therapy in patients with chronic cerebral ischemia. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2019;119(9):39-45. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro201911909139

Поступила 25.10.2021
Received 25.10.2021
Принята к печати 26.10.2021
Accepted 26.10.2021