Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2025, т. 125, №8, вып. 2, с. 40–53
https://doi.org/10.17116/jnevro202512508240

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2025, vol. 125, no. 8, issue 2, pp. 40–53
https://doi.org/10.17116/jnevro202512508240

Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии препаратом этилметилгидроксипиридина сукцината пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта (МИР)

© Н.А. ШАМАЛОВ[1], А.И. ФЕДИН[2], Г.С. РАХИМБАЕВА[3], Е.С. НУРГУЖАЕВ[4], Д.Р. ХАСАНОВА[5], Э.Ю. СОЛОВЬЕВА[2], Е.В. МЕЛЬНИКОВА[6], С.Н. ЯНИШЕВСКИЙ[7], В.В. МАШИН[8], Н.В. ПИЗОВА[9], И.Е. ПОВЕРЕННОВА[10], С.Е. ЧУПРИНА[11], А.С. АГАФЬИНА[12], Л.В. РОШКОВСКАЯ[13]

[1]ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Россия;
[3]Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан;
[4]Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан;
[5]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;
[6]ООО «Ленинградский областной центр медицинской реабилитации», Коммунар, Россия;
[7]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
[8]ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия;
[9]ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;
[10]ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара, Россия;
[11]БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия;
[12]СПб ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург, Россия;
[13]СПб ГБУЗ «Александровская больница», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка сравнительной эффективности и безопасности терапии препаратами этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидол, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл, и Мексидол ФОРТЕ 250, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг) при их последовательном применении по сравнению с плацебо у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта (ИИ).

Материал и методы. Проведено проспективное международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах. Измерение показателей рандомизированных пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ИИ проводилось на 4 визитах. Пациенты были распределены в 2 равные группы: основную (стандартная терапия+Мексидол в дозе 500 мг 2 раза в день внутривенно капельно в 100—200 мл 0,9% раствора NaCl на протяжении 10 дней, затем Мексидол ФОРТЕ 250 перорально в дозе 250 мг 3 раза в день в течение 60 дней) и плацебо (стандартная терапия+плацебо по аналогичной с основной группой схеме). Первичным критерием оценки эффективности была выбрана величина изменения результатов оценки состояния пациента по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) на момент окончания терапии относительно исходного уровня.

Результаты. В исследование были рандомизированы 304 пациента. Исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту и антропометрическим показателям. Были получены статистически значимые различия, подтверждающие эффективность терапии с использованием Мексидола. В группе Мексидола наблюдались значительное снижение степени инвалидизации по шкале mRS, улучшение неврологических функций по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS), расширение двигательных возможностей по индексу мобильности Ривермид, а также уверенная тенденция к уменьшению когнитивного дефицита по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (МоСА-тест). Статистически значимые различия в пользу Мексидола при сравнении с плацебо отмечались для изменений медианы баллов по шкале mRS на визите 4 относительно исходного уровня (p=0,003), изменений медианы баллов по шкале NIHSS (p< 0,001) и по индексу Ривермид (p=0,014). Применение Мексидола сопровождалось уменьшением доли инвалидизированных пациентов (p=0,016) и увеличением доли пациентов с оценкой 0—1 балл по шкале mRS на визите 4 (p=0,002) по сравнению с группой плацебо. Нежелательные явления (НЯ) выявлены у 35 (23%) пациентов в группе Мексидола (всего 42 НЯ) и у 35 (23%) — в группе плацебо (всего 43 НЯ) (p=1,000).

Заключение. По результатам исследования были получены статистически значимые различия, подтверждающие большую эффективность терапии с использованием Мексидола по сравнению с плацебо у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ИИ средней степени тяжести в отношении снижения степени инвалидизации пациентов, выраженности неврологического дефицита, расширения двигательных возможностей и повышения уровня мобильности. Продемонстрирован схожий характер профилей безопасности длительной последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 и плацебо.

Ключевые слова: *ишемический инсульт, инфаркт мозга, восстановление после инсульта, острый период ишемического инсульта, ранний восстановительный период ишемического инсульта, этилметилгидроксипиридина сукцинат, Мексидол, mRS, NIHSS, индекс мобильности Ривермид, МоСА, безопасность.*

Информация об авторах:
Шамалов Н.А. — https://orcid.org/0000-0001-6250-0762
Федин А.И. — https://orcid.org/0000-0002-6996-2828
Рахимбаева Г.С. — https://orcid.org/0000-0002-5547-7610
Нургужаев Е.С. — https://orcid.org/0009-0005-7262-0043
Хасанова Д.Р. — https://orcid.org/0000-0002-8825-2346
Соловьева Э.Ю. — https://orcid.org/0000-0003-1256-2695
Мельникова Е.В. — https://orcid.org/0000-0002-2076-4062
Янишевский С.Н. — https://orcid.org/0000-0001-6518-0063
Машин В.В. — https://orcid.org/0000-0003-0085-3727
Пизова Н.В. — https://orcid.org/0000-0002-7465-0677
Повереннова И.Е. — https://orcid.org/0000-0002-2594-461X
Чуприна С.Е. — https://orcid.org/0009-0004-5302-0061
Агафьина А.С. — https://orcid.org/0000-0003-2598-4440
Рошковская Л.В. — https://orcid.org/0000-0003-2203-0457
Автор, ответственный за переписку: Шамалов Н.А. — e-mail: shamalovn@gmail.com

Как цитировать:
Шамалов Н.А., Федин А.И., Рахимбаева Г.С., Нургужаев Е.С., Хасанова Д.Р., Соловьева Э.Ю., Мельникова Е.В., Янишевский С.Н., Машин В.В., Пизова Н.В., Повереннова И.Е., Чуприна С.Е., Агафьина А.С., Рошковская Л.В. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии препаратом этилметилгидроксипиридина сукцината пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта (МИР). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(8 вып. 2):40–53. https://doi.org/10.17116/jnevro202512508240

Results of the international multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for the evaluation of the efficacy and safety of the sequential therapy with ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients in the acute and early recovery periods of ischemic stroke (MIR)

© N.A. SHAMALOV[1], A.I. FEDIN[2], G.S. RAKHIMBAEVA[3], E.S. NURGUZHAEV[4], D.R. KHASANOVA[5], E.YU. SOLOVYOVA[2], E.V. MELNIKOVA[6], S.N. YANISHEVSKY[7], V.V. MASHIN[8], N.V. PIZOVA[9], I.E. POVERENNOVA[10], S.E. CHUPRINA[11], A.S. AGAFINA[12], L.V. ROSHKOVSKAYA[13]

[1]Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia;
[2]Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia;
[3]Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan;
[4]Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan;
[5]Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
[6]Leningrad Regional Rehabilitation Centre, Kommunar, Russia;
[7]Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia;
[8]Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;
[9]Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;
[10]Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara, Russia;
[11]Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, Voronezh, Russia;
[12]City Hospital No. 40, St. Petersburg, Russia;
[13]Alexandrovskaya hospital, St. Petersburg, Russia

Abstract

Objective. Evaluation of the comparative efficacy and safety of ethylmethylhydroxypyridine succinate therapy with Mexidol, solution for intravenous and intramuscular administration, 50 mg/ml, and Mexidol FORTE 250, film-coated tablets, 250 mg, during their sequential use in patients in the acute and early recovery periods of ischemic stroke (IS) compared to placebo.

Material and methods. The clinical trial was conducted as a prospective international multicenter randomized double-blind placebo-controlled parallel-group trial. Data from the randomized patients in the acute and early recovery periods of ischemic stroke were collected at 4 visits. Patients were divided into two equal groups: the main group (standard therapy+Mexidol at a dose of 500 mg twice a day administered intravenously in 100—200 ml of 0.9% NaCl solution for 10 days, followed by Mexidol FORTE at a dose of 250 mg three times a day for 60 days) and the placebo group (standard therapy+placebo administered following the same scheme as the main group). The primary efficacy endpoint was the amount of change in patient status assessed with the Modified Rankin Scale (mRS) at the end of the therapy compared to the baseline level (measured in scores).

Results. A total of 304 patients in the acute and early recovery periods of IS were randomized into the trial. The trial groups were matched for sex, age and anthropometric characteristics. The statistically significant differences confirming the efficacy of therapy with Mexidol were obtained. The Mexidol group showed a significant reduction in the degree of disability, according to the Modified Rankin Scale (mRS), a neurological improvement, according to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), an increase in mobility, according to the Rivermead Mobility Index, and a strong tendency to the reduction of cognitive deficit, according to the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Statistically significant differences in favor of Mexidol compared to placebo were observed for the difference in median mRS scores at Visit 4 against the baseline level (p=0.003), the difference in median NIHSS scores (p<0.001) and in median Rivermead Mobility Index scores (p=0.014). Treatment with Mexidol was also associated with a reduction in the number of disabled patients (p=0.016) and an increase of patients with scores of 0—1 on the mRS at Visit 4 (p=0.002) when compared to placebo. Adverse events (AEs) were reported in 35 patients (23%) in the Mexidol group (42 AEs in total) and in 35 patients (23%) in the placebo group (43 AEs in total) (p=1.000).

Conclusion. According to the clinical trial results, statistically significant differences were obtained, which confirm the greater efficacy of therapy using Mexidol compared to placebo in patients in the acute and early recovery periods of IS of moderate severity.

This was observed in terms of reducing the degree of patients' disability and the severity of neurological symptoms, in terms of improving motor capabilities and increasing mobility. A similar safety profile was demonstrated for the long-term sequential therapy with Mexidol and Mexidol FORTE 250 and placebo.

Keywords: *ischemic stroke, brain stroke, stroke recovery, acute period of ischemic stroke, early recovery period of ischemic stroke, ethylmethylhydroxypyridine succinate, Mexidol, mRS, NIHSS, Rivermead Mobility Index, MoCA, safety.*

Information about the authors:
Shamalov N.A. — https://orcid.org/0000-0001-6250-0762
Fedin A.I. — https://orcid.org/0000-0002-6996-2828
Rakhimbaeva G.S. — https://orcid.org/0000-0002-5547-7610
Nurguzhaev E.S. — https://orcid.org/0009-0005-7262-0043
Khasanova D.R. — https://orcid.org/0000-0002-8825-2346
Solovyova E.Yu. — https://orcid.org/0000-0003-1256-2695
Melnikova E.V. — https://orcid.org/0000-0002-2076-4062
Yanishevsky S.N. — https://orcid.org/0000-0001-6518-0063
Mashin V.V. — https://orcid.org/0000-0003-0085-3727
Pizova N.V. — https://orcid.org/0000-0002-7465-0677
Poverennova I.E. — https://orcid.org/0000-0002-2594-461X
Chuprina S.E. — https://orcid.org/0009-0004-5302-0061
Agafina A.S. — https://orcid.org/0000-0003-2598-4440
Roshkovskaya L.V. — https://orcid.org/0000-0003-2203-0457
Corresponding author: Shamalov N.A. — e-mail: shamalovn@gmail.com

To cite this article:
Shamalov NA, Fedin AI, Rakhimbaeva GS, Nurguzhaev ES, Khasanova DR, Solovyova EYu, Melnikova EV, Yanishevsky SN, Mashin VV, Pizova NV, Poverennova IE, Chuprina SE, Agafina AS, Roshkovskaya LV. Results of the international multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for the evaluation of the efficacy and safety of the sequential therapy with ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients in the acute and early recovery periods of ischemic stroke (MIR). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(8 vyp 2):40–53. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202512508240

Инсульт — одна из наиболее актуальных клинических и социальных проблем современной медицины. Согласно мировой статистике, с 1990 по 2019 г. абсолютное число ишемических инсультов (ИИ) увеличилось на 88,0%, количество летальных исходов в течение 1 года — на 61,0%, а количество лет, утраченных вследствие преждевременной нетрудоспособности или смерти, — на 57,0% [1]. В России ежегодно регистрируется от 430 до 470 тыс. случаев инсульта, госпитальная летальность достигает 20% [2]. В мире острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) занимают второе место среди всех причин смерти [2, 3]. Инсульт и его последствия ложатся тяжелым бременем на социально-экономическую составляющую бюджета, в частности экономический ущерб, возникающий в течение 1 года после развития заболевания, сопоставим с 0,3% годового валового внутреннего продукта страны. Основную роль в формировании затрат играют не только высокая смертность, но и инвалидизация, приводящая к постоянной утрате трудоспособности пациентами, перенесшими инсульт, а также к сокращению вклада в экономику их родственников, оказывающих помощь и осуществляющих уход за больными [2].

Более 80% случаев среди всех ОНМК в РФ приходится на ИИ [2]. Острый и ранний восстановительный периоды ИИ являются ключевыми временными отрезками в аспекте выживания пациента и дальнейшей реабилитации. Основная цель реабилитации пациентов, перенесших инсульт, заключается в восстановлении нарушенных функций ЦНС, реализации потенциала физического, социального и психологического восстановления пациента, профилактике осложнений, возникающих в остром и восстановительном периодах ИИ и предотвращении повторного ИИ [4—6]. Поиск эффективного лечения, максимально быстро нивелирующего негативные последствия ишемии головного мозга в ранние сроки заболевания, остается актуальной проблемой в неврологии и реабилитологии. Реперфузионная терапия, проведенная в период «терапевтического окна», является высокоэффективным методом лечения ИИ. Тем не менее строгие временные рамки ее выполнения и высокая степень коморбидности пациентов становятся основными факторами, ограничивающими ее доступность.

Усилия по улучшению результатов лечения ИИ за пределами «терапевтического окна» остаются важными для снижения смертности и инвалидизации вследствие ИИ [7, 8]. Одним из них представляется применение в составе комплексной терапии этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидол), который обладает мультимодальными эффектами, основанными на его антиоксидантных, антигипоксантных и мембраностабилизирующих фармакологических свойствах [9]. Этилметилгидроксипиридина сукцинат занимает особое положение среди известных антиоксидантов, поскольку оказывает влияние на разные звенья свободнорадикальных процессов в биомембранах и внутри клетки и не обладает прооксидантным действием, что при определенных условиях характерно для многих других антиоксидантов [10]. Эффективность препарата в ранние сроки развития ИИ подтверждена в клинических и доклинических исследованиях [9, 11—14]. Установлено, что этилметилгидроксипиридина сукцинат, проникая через гематоэнцефалический барьер внутрь нервных клеток головного мозга, накапливается в митохондриях и цитоплазме. Мультимодальность действия Мексидола достигается сочетанием в его молекуле этилметилгидроксипиридина и сукцината (соли янтарной кислоты) [9, 10]. Сукцинат усиливает энергосинтезирующую функцию митохондрий, являясь субстратом шестой реакции цикла Кребса и второго комплекса митохондриальной дыхательной цепи. Этилметилгидроксипиридин подавляет развитие глутамат-индуцируемой эксайтотоксичности, перекисного окисления липидов, а в высоких концентрациях обладает способностью связывать супероксидный анион-радикал, повышая при этом активность ферментов антиоксидантной защиты. Эти эффекты лежат в основе антигипоксантного и антиоксидантного действия препарата Мексидол [15—17]. Мультимодальный механизм действия

этилметилгидроксипиридина сукцината позволяет реализовать целый комплекс клинических эффектов, прежде всего таких как противоишемический, ноотропный, антиамнестический, анксиолитический, вегетотропный, противосудорожный и др.

Анализ применения Мексидола у 1122 пациентов с ОНМК выявил его положительный эффект в отношении основных клинических, лабораторных и нейровизуализационных показателей у пациентов с острым ИИ. При терапии Мексидолом показано статистически значимое уменьшение выраженности симптомов и функциональных нарушений по шкале Национальных институтов здоровья (NIHSS), снижение инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина (mRS), а также преимущество в восстановлении когнитивных функций, оцениваемых по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) и краткой шкале оценки психического статуса [18—20]. По результатам метаанализа 11 исследований был подтвержден позитивный эффект препарата Мексидол в отношении выраженности неврологического дефицита у взрослых пациентов с ИИ, а также был показан накопительный эффект препарата: разница в оценках по шкале NIHSS растет по мере увеличения времени наблюдения, а эффект влияния Мексидола на показатели по шкале NIHSS тем более значим, чем больше исходная выраженность неврологического дефицита [21].

Ориентируясь на эффективность и благоприятный профиль безопасности Мексидола, доказанные в ходе рандомизированного исследования ЭПИКА [14, 22], а также на показанный в клинической практике выраженный дозозависимый эффект, было запланировано изучение эффективности и безопасности более высоких доз Мексидола с целью уточнения спектра его влияния на большее количество показателей клинико-функционального исхода ИИ у пациентов с более выраженной неврологической симптоматикой и функциональной недостаточностью. В связи с этим было проведено проспективное международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое в параллельных группах исследование по оценке эффективности и безопасности применения препаратов Мексидол, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл, и Мексидол ФОРТЕ 250, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг, при их последовательном применении у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ИИ (Мексидол — Инсульт и Реабилитация (МИР)).

Цель исследования — оценка сравнительной эффективности и безопасности терапии препаратами этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидол, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл, и Мексидол ФОРТЕ 250, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг) при их последовательном применении по сравнению с плацебо у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ИИ.

Материал и методы

Исследование было проведено в 17 клинических центрах России, Казахстана и Узбекистана. Этическое одобрение до начала исследования было проведено региональными и национальными регулирующими органами, в частности Советом по этике Минздрава России, Центральной комиссией по вопросам биоэтики при Минздраве Республики Казахстан, этическим комитетом Минздрава Республики Узбекистан, а также локальными этическими комитетами (разрешение на проведение клинического исследования №326 от 21.06.2019 выдано МЗ РФ, KZ87VMX00000243 от 26.12.2022 от МЗ РК; №15 от 29.08.2019 от МЗ РУз). Номер протокола в Реестре разрешений на проведение клинических исследований: PHS-APIS-004-MEX-SOL-TAB, регистрационный номер (ID) исследования в базе ClinicalTrials.gov: NCT06437626. В исследовании были поставлены следующие задачи:

1. Оценить эффективность препаратов Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 при их последовательном применении у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ИИ по сравнению с плацебо.
2. Провести сравнительную оценку частоты и выраженности нежелательных явлений (НЯ) при использовании препаратов Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 при их последовательном применении у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ИИ по сравнению с плацебо.

Критерии включения: пациенты мужского и женского полов в возрасте от 40 до 75 лет, проходящие лечение в стационарных условиях, подписавшие форму информированного согласия до начала любых процедур исследования, с впервые диагностированным полушарным ИИ (коды по МКБ-10: I63 «Инфаркт мозга»: I63.0—I63.9) давностью не более 48 ч; наличие нейровизуализационных (КТ или МРТ) признаков ИИ и/или отсутствие признаков геморрагического инсульта; наличие ИИ с геморрагическим пропитыванием, а также иных состояний, не связанных с ИИ и имеющих сходную клиническую картину; оценка функционального состояния пациента по шкале mRS 3 балла и более, по шкале NIHSS — от 9 до 15 баллов включительно; пациенты женского пола с сохраненной репродуктивной функцией должны были иметь отрицательный тест на беременность. Участники исследования дали согласие на требования и ограничения протокола, а также на соблюдение адекватных методов контрацепции или полное воздержание от половой жизни на период проведения исследования.

Критерии невключения: индекс массы тела (ИМТ) >35 кг/м^2, клинически значимые аллергические реакции в анамнезе; гиперчувствительность и/или непереносимость любого компонента Мексидола или плацебо; непереносимость лактозы/врожденная непереносимость галактозы; дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; повторный или геморрагический инсульт; болезнь Паркинсона, паркинсонизм, рассеянный склероз, неконтролируемая эпилепсия, демиелинизирующие заболевания нервной системы, наследственно-дегенеративные заболевания ЦНС, травматические повреждения головного мозга с выраженной неврологической симптоматикой и когнитивными нарушениями; анамнестические сведения о деменции альцгеймеровского типа; системные аутоиммунные заболевания или сосудистые коллагенозы, требующие предшествующего или текущего лечения системными кортикостероидными препаратами, цитостатиками; злокачественные новообразования в течение последних 5 лет; необходимость применения препаратов, запрещенных в рамках данного исследования (препараты, содержащие янтарную кислоту и ее соли; витамин B_6 и/или его производные; препараты,

относящиеся к группам антиоксидантов и антигипоксантов; лекарственные средства с ноотропным механизмом действия); пациенты, имеющие положительный результат экспресс-теста на антитела IgM к вирусу SARS-CoV-2; инфекционные заболевания ЦНС в анамнезе; аномалии развития нервной системы или другие неврологические расстройства, серьезно влияющие, по обоснованному мнению врача-исследователя, на двигательные или когнитивные функции, в анамнезе; необходимость проведения оперативного вмешательства; признаки тяжелого неконтролируемого сопутствующего заболевания, которое, по обоснованному мнению врача-исследователя, могло бы препятствовать участию пациента в исследовании; эндогенные психические расстройства в анамнезе; алкогольная или наркотическая зависимость; пациенты, которым была проведена тромболитическая терапия в анамнезе или тромбэктомия; прием неразрешенных или не предусмотренных протоколом препаратов в течение 2 нед до включения в исследование (за исключением однократного введения этилметилгидроксипиридина сукцината на этапе оказания скорой медицинской помощи); положительный результат хотя бы одного из следующих тестов: анализ крови на ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С (в том числе по данным анамнеза); любое существенное, по мнению врача-исследователя, состояние, препятствующее включению пациента в исследование (в анамнезе); беременность или период лактации; участие пациента в любом клиническом исследовании менее чем за 3 мес до начала настоящего исследования.

Критерии исключения: отзыв информированного согласия; ошибочное включение пациента; любое состояние пациента, требующее, по обоснованному мнению врача-исследователя, вывода пациента из исследования (аллергическая реакция на препараты исследования, повторный инсульт, НЯ, при развитии которых дальнейшее участие в исследовании может оказаться пагубным для здоровья или благополучия пациента); значимое отклонение от протокола исследования; потеря контакта с пациентом с последующей неявкой на визит.

Терапия

После проведения скрининга пациенты, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев невключения, случайным образом распределялись в две группы (соотношение пациентов в группах 1:1). Рандомизация проводилась централизованно с использованием автоматизированной системы связи по сети Интернет — интерактивной системы веб-ответа (*англ.*: Interactive Web Response System, IWRS). После проведения всех процедур, запланированных в рамках скрининга, принятия решения о включении пациента и введения данных пациента в систему трехзначный рандомизационный код генерировался системой автоматически.

Участвующие в исследовании пациент, исследователь и специалисты клинико-диагностической лаборатории не были осведомлены относительно того, который из препаратов принимает пациент. В связи с этим проводилось заслепление первичной и вторичной упаковок исследуемого препарата и плацебо.

Пациенты из группы I (основная группа) получали этилметилгидроксипиридина сукцинат, из группы II — плацебо. Все участники исследования получали стандартную терапию, назначенную пациенту в зависимости от клинической картины заболевания и симптоматики.

Исследуемый препарат назначали следующим образом:

1. Мексидол, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл (ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия), по 10 мл (500 мг) 2 раза в день внутривенно капельно в 100—200 мл 0,9% раствора NaCl на протяжении 10 дней.
2. Мексидол ФОРТЕ 250, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг (ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия), по 1 таблетке 3 раза в день в течение последующих 60 дней.

Препарат сравнения (плацебо) назначали следующим образом:

1. Плацебо 1 (раствор плацебо) (ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия) по 10 мл 2 раза в день внутривенно капельно в 100—200 мл 0,9% раствора NaCl на протяжении 10 дней.
2. Плацебо 2 (таблетки плацебо, покрытые пленочной оболочкой) (ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия) по 1 таблетке 3 раза в день в течение последующих 60 дней.

Дизайн исследования

Расчет размера выборки был произведен на основании результатов клинического исследования III фазы препарата Мексидол «Мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое в параллельных группах исследование эффективности и безопасности препарата Мексидол (раствор для в/в и в/м введения и таблетки, покрытые оболочкой) при длительной последовательной терапии у пациентов с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах (ЭПИКА)» [14]. В качестве первичного критерия эффективности была выбрана величина изменения результатов оценки состояния пациента по шкале mRS на момент окончания терапии (День 71) относительно исходного уровня. Согласно результатам клинического исследования ЭПИКА, среднее значение изменения балла по шкале mRS на момент окончания курса терапии относительно исходного уровня в группе терапии исследуемым препаратом составило 2,278±0,755 балла, в группе плацебо — 1,986±0,847 балла, разница Мексидол — плацебо составила 0,292 балла (95% доверительный интервал (ДИ) 0,027—0,556). Граница «превосходства» (δ) была выбрана как нижняя граница доверительного интервала, построенного для разности (Мексидол — плацебо), δ=0,027 балла. Для тестирования гипотезы «превосходства» терапии исследуемым препаратом по сравнению с плацебо при уровне значимости α=0,05 (5%) для обеспечения мощности $1-\beta$=0,8 (80%) объем выборки был рассчитан для первичного критерия эффективности с учетом параллельного дизайна, схемы рандомизации 1:1, ожидаемом различии по эффективности сравниваемых препаратов 0,292 балла и при смешанном стандартном отклонении показателя в группах σ=0,802 балла. При расчете по формуле S.-C. Chow и соавт. [23] в каждую из групп следовало включить не менее 114 пациентов, т.е. не менее 228 пациентов должны были завершить исследование согласно протоколу. С учетом возможного выбывания до 25% пациентов в исследование необходимо было рандомизировать 304 пациента.

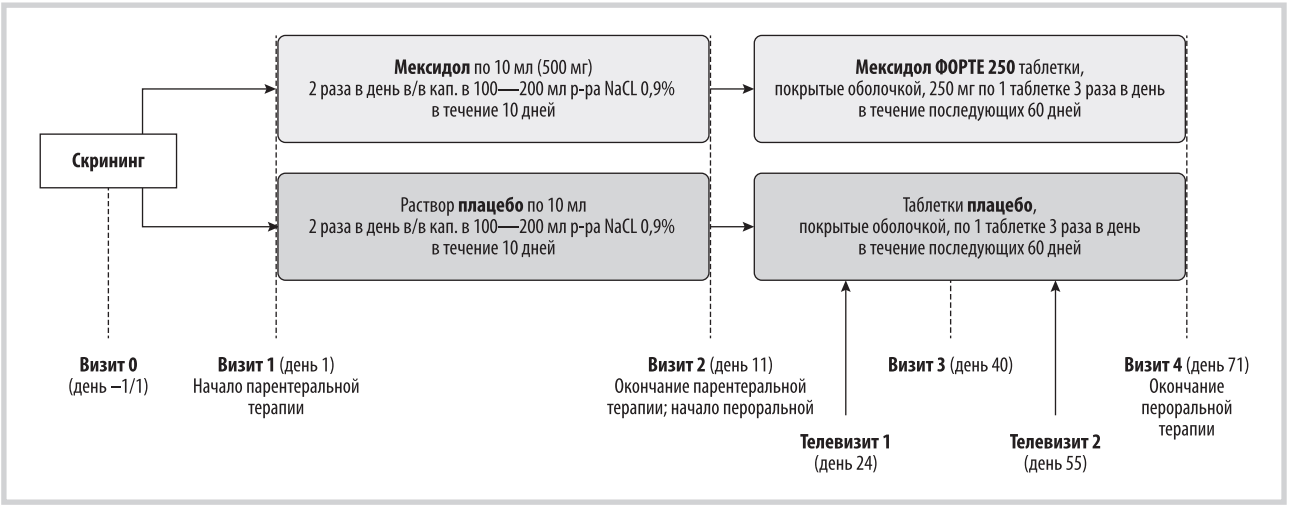


Рис. 1. **Дизайн исследования.**
Fig. 1. **Trial design.**

Всего были скринированы 313 пациентов, 304 были рандомизированы в 2 группы по 152 пациента (популяция ITT, Intention to Treat), из которых 279 завершили исследование в соответствии с протоколом клинического исследования (141 пациент в основной группе и 138 — в группе плацебо; популяция Per Protocol, PP), 25 пациентов выбыли в течение клинической части исследования; 9 — были признаны скрининговыми неудачами.

Дизайн исследования представлен на **рис. 1**, план и содержание визитов — в **табл. 1**.

Первичный критерий оценки эффективности

– Величина изменения результатов оценки состояния пациента (Δ) по шкале mRS на момент окончания терапии относительно исходного уровня.

Вторичные критерии оценки эффективности

– Δ по шкале mRS на момент окончания парентерального курса терапии относительно исходного уровня;
– Доля инвалидизированных пациентов (3 балла и более по шкале mRS) на момент окончания терапии;
– Доля инвалидизированных пациентов (3 балла и более по шкале mRS) на момент окончания парентерального курса терапии;
– Доля пациентов с оценкой 0—1 балл по шкале mRS на момент окончания терапии;
– Доля пациентов с оценкой 0—1 балл по шкале mRS на момент окончания парентерального курса терапии;
– Δ по шкале NIHSS на момент окончания терапии относительно исходного уровня;
– Δ по шкале NIHSS на момент окончания парентерального курса терапии относительно исходного уровня;
– Δ по индексу мобильности Ривермид на момент окончания терапии относительно исходного уровня;
– Δ по индексу мобильности Ривермид на момент окончания парентерального курса терапии относительно исходного уровня;
– Δ по шкале MoCA на момент окончания терапии относительно исходного уровня;
– Δ по шкале MoCA на момент окончания парентерального курса терапии относительно исходного уровня;
– Δ по шкале тревоги и депрессии (*англ.*: Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) на момент окончания терапии относительно исходного уровня;
– Δ по шкале HADS на момент окончания парентерального курса терапии относительно исходного уровня.

Дополнительно проводился расчет числа пациентов, которым необходимо получить лечение для достижения определенных конечных точек (*англ.*: Number Needed to Treat, NNT), а также соответствующие отношения шансов (ОШ) для сравнения основной группы и группы плацебо. Также были определены доли пациентов с ИИ средней степени тяжести или умеренным (5—15 баллов по шкале NIHSS) и с отсутствием клинических признаков инсульта (0 баллов по шкале NIHSS), доли пациентов с выраженным снижением мобильности (5 баллов и менее по индексу мобильности Ривермид) и с отсутствием признаков нарушения мобильности (14 баллов и более по индексу мобильности Ривермид), доли пациентов с когнитивным дефицитом средней степени выраженности (<22 баллов по шкале MoCA) и с отсутствием признаков когнитивного дефицита (26 баллов и более по шкале MoCA), доли пациентов с клинически выраженными симптомами (11 баллов и более по шкале HADS) и с отсутствием признаков тревожности (7 баллов и менее по шкале HADS) — в начале исследования, на момент окончания парентерального этапа и на момент окончания курса терапии.

Параметры безопасности

Оценка безопасности и переносимости проводилась на протяжении всего исследования (с момента первого применения исследуемого препарата/плацебо).

Статистическая обработка данных проводилась в электронной базе данных с использованием обладающих необходимыми функциями статистических программ (TIBCO Statistica v.13 и R v.4.0.3). Критерий Шапиро—Уил-

Таблица 1. **Дизайн исследования. План и содержание визитов**
Table 1. **Trial design. Visit schedule**

Процедура	Визит скрининга	Рандомизация и начало терапии	Период терапии				
		визит 1	визит 2	теле-визит 1	визит 3	теле-визит 2	визит 4
Срок проведения (дни исследования), дни	–1/1	1	11/12	24±2	40±2	55±2	71±2
Подписание пациентом информированного согласия	X	—	—	—	—	—	—
Сбор анамнеза	X	—	—	—	—	—	—
Сбор демографических и антропометрических данных	X	—	—	—	—	—	—
Предшествующая/сопутствующая терапия	X	—	X	X	X	X	X
Физикальный осмотр	X	—	X		X		X
Неврологический осмотр	X	—	X	—	—	—	X
Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела)	X	—	X	—	X	—	X
Клинический анализ крови	X	—	X	—	—	—	X
Биохимический анализ крови	X	—	X	—	—	—	X
Общий анализ мочи	X	—	X	—	—	—	X
Анализ крови на ВИЧ, сифилис, гепатиты B и C	X						
Экспресс-тест на антитела IgM к вирусу SARS-CoV-2	X						
Тест на беременность для женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом	X						X
ЭКГ	X	—	X	—	—	—	X
КТ/МРТ	X						
Модифицированная шкала Рэнкина (mRS)	X	—	X	—	—	—	X
Шкала инсульта Национальных институтов здоровья (NIHSS)	X		X				X
Оценка соответствия критериям включения/невключения	X	—	—	—	—	—	—
Рандомизация	—	X	—	—	—	—	—
Индекс мобильности Ривермид	—	X	X	—	—	—	X
Монреальская шкала оценки когнитивных расстройств (MoCA)	—	X	X	—	—	—	X
Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)	—	X	X	—	—	—	X
Начало исследуемой терапии	—	X	—	—	—	—	—
Выдача препарата	—	—	X	—	X	—	—
Учет препарата и/или оценка комплаентности	—	—	—	X	X	X	X
Возврат препарата	—	—	—	—	—	—	X
Регистрация НЯ	—	X	X	X	X	X	X
Оценка критериев исключения	—	—	X	X	X	X	X

Примечание. АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЧДД — частота дыхательных движений.
Note. АД — arterial pressure; ЧСС — heart rate; ЧДД — frequency of external movements.

ка применялся для выбора параметрических или непараметрических методов анализа. Первичная переменная эффективности анализировалась на основе статистической гипотезы о превосходстве эффективности терапии с применением Мексидола над плацебо по величине изменения результатов оценки состояния пациента по шкале mRS на этапе завершения исследования пациентом (визит 4). Первичная переменная эффективности анализировалась в популяции всех пациентов, завершивших исследование по протоколу (PP), которая рассматривалась как основная популяция, а также дополнительно в популяциях всех рандомизированных пациентов, независимо от приема исследуемого препарата или плацебо (ITT), и модифицированной популяции ITT (mITT), включавшей всех пациентов, прошедших полный курс терапии, независимо от наличия нарушений/отклонений от протокола. Сравнение исследуемых групп терапии проводилось помощью построения двустороннего 95% ДИ для разности частот в груп-

пе исследуемого препарата и группе стандартной терапии. Повторный анализ в ITT, а также дополнительно проведенный анализ в mITT с включением данных визитов досрочного завершения подтверждали выводы, полученные для популяции PP.

По визитам исследования качественные (дихотомические) показатели сравнивались между группами на основе критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (если частота признака хотя бы в одной из подгрупп составляет 5 и менее). Для сравнения количественных данных, распределенных по нормальному закону распределения, использованы стандартные параметрические критерии: *t*-критерий Стьюдента для зависимых/независимых выборок, дисперсионный анализ (ANOVA) для повторных измерений. Для сравнения количественных данных, распределенных по закону, отличному от нормального, использовали *w*-критерий Вилкоксона—Манна—Уитни или парный критерий Вилкоксона. Никакие пропущенные данные не восполнялись, за исключением анализа чувствительности, дополнительно проведенного для показателей эффективности. Статистически значимыми считались значения $p<0,05$. Количественные данные представляли в виде медианы и интерквартильного размаха или среднего арифметического значения и стандартного отклонения.

По визитам исследования качественные (дихотомические) показатели безопасности сравнивались между группами на основе критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Динамика количественных показателей безопасности относительно исходных значений оценивалась и сравнивалась для Мексидола и препарата сравнения с патогенетической и симптоматической терапией с помощью дисперсионного анализа ANOVA с повторяющимися измерениями. В случае неправомерности применения параметрических методов аналогичный анализ изменения распределений показателей в ходе терапии проводился с помощью непараметрических аналогов — критерия Фридмана и критерия знаковых рангов Вилкоксона, а межгрупповые сравнения изменений — с помощью критерия Вилкоксона—Манна—Уитни.

Обработка пропущенных значений в шкальных переменных производилась методом переноса последнего доступного значения (*англ.*: Last Observation Carried Forward, LOCF), применяемым в исследованиях с повторными измерениями и обеспечивающим консервативную оценку эффекта при сохранении индивидуальных траекторий. Показатель NNT рассчитывали как величину, обратную абсолютному снижению риска, представляющему собой разницу в частоте событий между группой плацебо и основной группой. ОШ рассчитывали как ОШ возникновения события в одной группе к шансам его возникновения в другой группе; шансы определялись как отношение вероятности события к вероятности его отсутствия. Если ОШ >1 — это указывает на положительную связь; если ОШ <1 — на отрицательную; если ОШ =1 — связь отсутствует.

Результаты

Анализ эффективности

В исследование были рандомизированы 304 пациента (ITT-популяция) в возрасте от 40 до 75 лет, что обеспечило достаточную статистическую мощность для анализа. Исследуемые группы не различались по полу, возрасту, росту, массе тела, ИМТ участников. Основные демографические и антропометрические данные пациентов на этапе скрининга представлены в **табл. 2**.

Популяция PP согласно протоколу исследования являлась основной для оценки эффективности, в нее были включены 279 рандомизированных пациентов: 141 — в основной группе и 138 — в группе плацебо. Популяция PP для расчета некоторых вторичных точек эффективности составила 276 пациента в связи с тем, что методология этих шкал не предусматривает оценку летальных исходов.

Первичным критерием оценки эффективности являлась величина Δ по шкале mRS на момент окончания терапии (визит 4) относительно исходного уровня (визит скрининга) в популяции PP. Среднее изменение показателя к концу терапии в группе Мексидола равнялось −2,45 (95% ДИ −2,698—−2,323) балла, а в группе плацебо — −2,01 (95% ДИ −2,246—−1,869) балла, разница между группами составила −0,432 (95% ДИ 0,19—Inf, $p=0,00313$), пересекая как заложенную при расчете выборки границу превосходящей эффективности, так и ранее полученные показатели (mRS на момент окончания терапии в исследовании ЭПИКА составила 0,292 балла (95% ДИ 0,027—0,556) **(табл. 3)** [14]. Примечательно, что в популяции ITT результат был сопоставимым: среднее изменение показателя к концу терапии в основной группе составило

Таблица 2. **Демографические и антропометрические данные пациентов на визите скрининга**
Table 2. **Patients' demographic and anthropometric characteristics at screening visit**

Критерий	Группа Мексидола (*n*=152)	Группа Плацебо (*n*=152)	Все пациенты (*n*=304)	*p*
Возраст, годы, *M*±*SD*	62,45±7,88	62,61±7,49	62,53±7,68	0,782 (w)
Пол, *n* (%)				
женский	48 (31,58%)	52 (34,21%)	100 (32,89%)	0,713 (χ^2)
мужской	104 (68,42%)	100 (65,79%)	204 (67,11%)	
Расовая принадлежность, *n* (%)				
азиатская	13 (8,55%)	16 (10,53%)	29 (9,54%)	0,695 (χ^2)
европейская	139 (91,45%)	136 (89,47%)	275 (90,46%)	
Масса тела, кг, *M*±*SD*	78,81±11,82	79,51±11,83	79,16±11,8	0,743 (w)
Рост, см, *M*±*SD*	171,42±6,71	170,91±6,66	171,17±6,68	0,488 (w)
Индекс массы тела, кг/м^2, *M*±*SD*	27,07±3,69	27,36±3,42	2,.21±3,56	0,439 (w)

Таблица 3. **Первичные и вторичные критерии эффективности (популяции PP и ITT)**
Table 3. **Primary and secondary efficacy endpoints (PP and ITT populations)**

Критерий	Популяция PP			Популяция ITT		
	группа Мексидола	группа плацебо	*p*	группа Мексидола	группа плацебо	*p*
Первичный критерий эффективности						
Δ баллов по шкале mRS между визитом скрининга и визитом 4, Me [Q_1; Q_3]	−2,45	−2,01	0,00313	−2,32	−1,9	0,00384
Вторичные критерии эффективности						
Δ баллов по шкале mRS между визитами скрининга и визитом 2, Me [Q_1; Q_3]	−1 [−2; −1]	−1 [−2; −1]	0,8	−1 [−2; −1]	−1 [−2; −1]	0,8
доля пациентов с баллом по шкале mRS ⩾3 на визите 4	16%	28%	0,016	20%	32%	0,019
доля пациентов с баллом по шкале mRS ⩾3 на визите 2	57%	63%	0,4	59%	64%	0,4
доля пациентов с баллом по шкале mRS 0—1 на визите 4	60%	41%	0,002	57%	39%	0,002
доля пациентов с баллом по шкале mRS 0—1 на визите 2	9,2%	10%	>0,9	9,2%	11%	0,8
Δ баллов по шкале NIHSS между визитом скрининга и визитом 4, Me [Q_1; Q_3]	−7 [−9; −6]	−7 [−8; −5]	<0,001	−7 [−9; −6]	−6 [−8; −4]	<0,001
Δ баллов по шкале NIHSS между визитом скрининга и визитом 2, Me [Q_1; Q_3]	−5 [−6; −4]	−4 [−6; −3]	0,039	−5 [−6; −4]	−4 [−6; −3]	0,026
Δ баллов индекса Ривермид между визитами 1 и 4, Me [Q_1; Q_3]	10 [7; 12]	9 [7; 11]	0,014	10 [7; 12]	8 [6; 11]	0,011
Δ баллов индекса Ривермид между визитами 1 и 2, Me [Q_1; Q_3]	6 [3; 9]	5 [3; 8]	0,3	6 [3; 8]	5 [3; 7,5]	0,2
Δ баллов по шкале MoCA между визитами 1 и 4, Me [Q_1; Q_3]	4 [2; 6]	3 [1; 6]	0,052	4 [2; 6]	3 [1; 5]	0,044
Δ баллов по шкале MoCA между визитами 1 и 2, Me [Q_1; Q_3]	3 [1; 5]	2 [1; 4]	0,2	3 [1; 5]	2 [1; 4]	0,2
Δ баллов по шкале HADS между визитами 1 и 2, Me [Q_1; Q_3]	−1 [−3; 0]	−0,5 [−2; 0]	0,3	−1 [−3; 0]	0 [−2; 0]	0,3
Δ баллов по шкале HADS между визитами 1 и 4, Me [Q_1; Q_3]	−2 [−4; 0]	−1 [−4; 0]	0,3	−2 [−4; 0]	−1 [−3; 0]	0,3

−2,32 (95% ДИ 2,185—2,565) балла, в то время как в группе плацебо — −1,9 (95% ДИ 1,777—2,157) балла, разница между группами составила −0,421 (95% ДИ 0,179—−0,454, *p*=0,00384). Следовательно, по результатам оценки первичной конечной точки подтверждена гипотеза о превосходстве эффективности терапии с применением препаратов Мексидол+Мексидол ФОРТЕ 250 над плацебо по величине Δ по шкале mRS на этапе завершения исследования пациентом (визит 4).

На момент начала исследования число инвалидизированных пациентов (3 балла и более по шкале mRS) составляло 141 (100%) в основной группе и 138 (100%) в группе плацебо (*p*=0,8, критерий χ^2 Пирсона). На визите 2 число инвалидизированных пациентов составило 81 (57%) в основной группе и 87 (63%) в группе плацебо (*p*=0,4, критерий χ^2 Пирсона), в то время как к визиту 4 число инвалидизированных пациентов сократилось в основной группе до 22 (16%), а в группе плацебо до 39 (28%) (*p*=0,016, критерий χ^2 Пирсона) **(рис. 2)**. Выявленные к визиту 4 различия также подтвердились значениями NNT в отношении инвалидизации, которые на визитах 2 и 4 составили 17,9 и 7,9 соответственно, а ОШ — 0,79 и 0,47 соответственно.

На визите 2 оценку 0—1 балл по шкале mRS имели 13 (9,2%) пациентов в основной группе и 14 (10%) — в группе плацебо (*p*>0,9, критерий χ^2 Пирсона), ко времени окончания курса терапии (визит 4) число таких пациентов возросло до 85 (60%) и 57 (41%) соответственно (*p*=0,002, критерий χ^2 Пирсона) **(см. табл. 3)**, и, согласно полученным результатам, NNT для того, чтобы у 1 дополнительного пациента была достигнута оценка 0—1 балл по шкале mRS к моменту окончания парентерального курса терапии (визит 2), составило 108,0 при ОШ=0,90, в то время как к визиту 4 NNT снизилось до 5,3, а ОШ достигло 2,16.

Эти результаты подчеркивают положительное влияние терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 на показатели функционального состояния пациентов при оценке по шкале mRS. Последовательная терапия препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 способствовала уменьшению ограничений жизнедеятельности и степени инвалидизации пациентов после перенесенного ИИ.

Медианные изменения оценки по шкале NIHSS на визите 2 в сравнении с исходным уровнем составили −5 [−6; −4] баллов в основной группе и −4 [−6; −3] балла в группе плацебо (*p*=0,039, критерий Вилкоксона—Манна—Уитни), а к визиту 4 разница составила −7 [−9; −6] и −7 [−8; −5] баллов соответственно, при этом различия были статистически значимы (*p*<0,001, критерий Вилкоксона—Манна—Уитни) **(см. табл. 3)**.

На визите скрининга число пациентов с ИИ средней степени тяжести или умеренным (5—15 баллов по шкале NIHSS) составляло 143 (100%) в основной группе и 140 (100%) в группе плацебо. На визите 2 число этих пациентов снизилось до 72 (51,1%) в основной группе и до 87 (63%) в группе плацебо (*p*=0,048, критерий χ^2 Пирсона). К визиту 4 число пациентов с оценкой 5—15 баллов по шкале NIHSS составило 20 (14,2%) в основной группе и 38 (27,5%) в группе плацебо (*p*=0,005, критерий χ^2 Пирсона). На визите 2 число пациентов, у которых отсутствовали клинические признаки инсульта (0 баллов по шкале NIHSS), было одинаковым и составило по одному пациенту (0,7% в основной группе и 0,7% в группе плацебо; *p*=0,992, точный критерий Фишера), а на визите 4 оценку

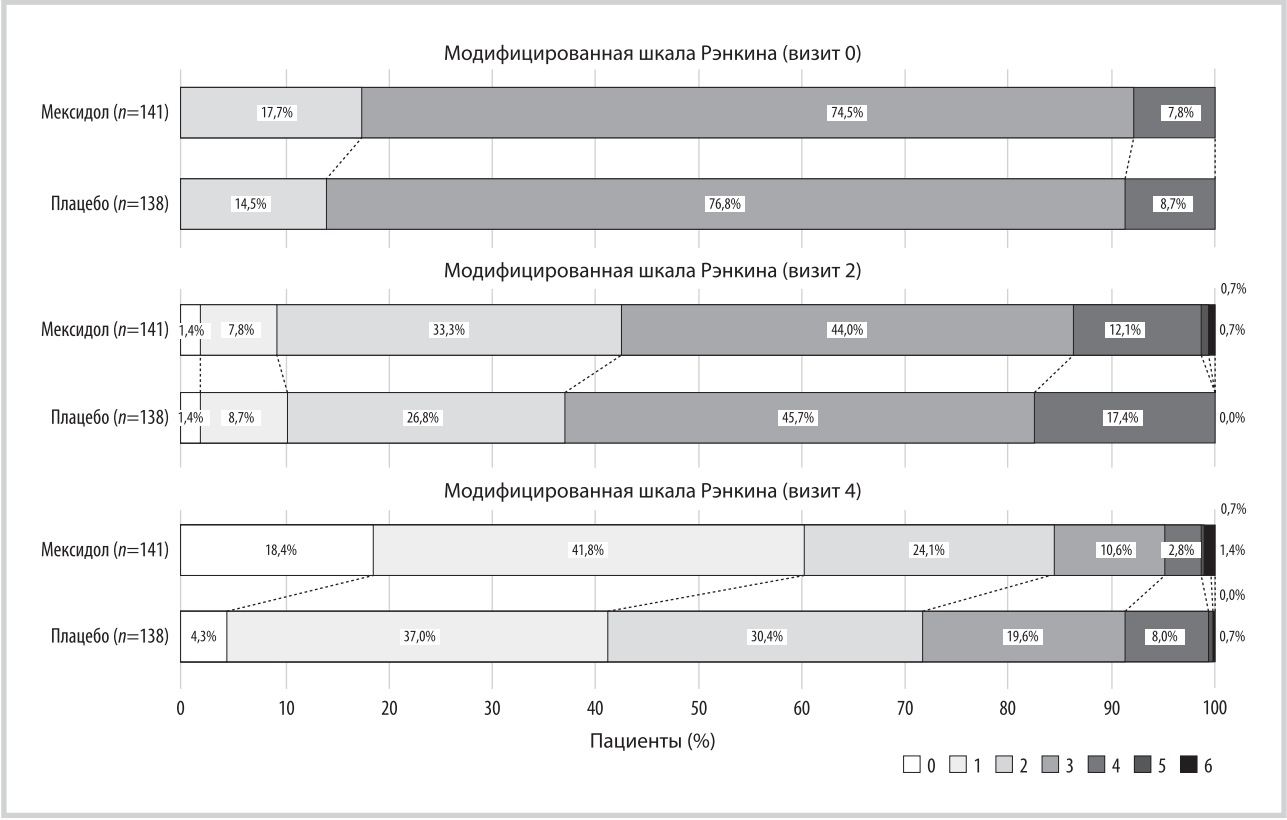


Рис. 2. **Распределение долей пациентов в зависимости от балльной оценки mRS на визитах 0, 2 и 4 (популяция PP).**
Fig. 2. **Distribution of patients' proportions, according to mRS scores at Visits 0, 2 and 4 (PP populations).**

0 баллов по шкале NIHSS имели 24 (17%) пациента в основной группе и 7 (5,1%) — в группе плацебо (p=0,001, критерий χ^2 Пирсона). Таким образом, NNT для того, чтобы у 1 дополнительного пациента был достигнут показатель 0 баллов по шкале NIHSS к визиту 4, составило 8,2. Результаты исследования по шкале NIHSS позволяют заключить, что применение Мексидола в сочетании со стандартной терапией в остром и раннем восстановительном периодах ИИ позволяет значимо уменьшить выраженность неврологической симптоматики у этих больных.

Медианное увеличение оценки по индексу Ривермид на визите 2 в сравнении с исходным уровнем составило 6 [3; 9] баллов в основной группе и 5 [3; 8] — в группе плацебо (p=0,3, критерий Вилкоксона—Манна—Уитни), а на визите 4 — 10 [7; 12] и 9 [7; 11] баллов соответственно (p=0,014, критерий Вилкоксона—Манна—Уитни) **(см. табл. 3)**. На визите 1 число пациентов с выраженным снижением мобильности (5 баллов и менее по индексу мобильности Ривермид) составляло 111 (78,7%) в основной группе и 104 (74,4%) в группе плацебо (p=0,504, критерий χ^2 Пирсона), на визите 2 — 16 (11,3%) и 17 (12,3%) соответственно (p=0,819, критерий χ^2 Пирсона). При этом на визите 2 число пациентов, у которых отсутствовали нарушения мобильности (14 баллов и более по индексу мобильности Ривермид), составляло 20 (14,2%) в основной группе и 24 (17,4%) в группе плацебо (p=0,478, критерий χ^2 Пирсона), а на визите 4 оценка 14 баллов и более по индексу мобильности Ривермид имелась у 99 (70,2%) пациентов, получавших Мексидол, и у 68 (49,3%) — плацебо (p=0,000, критерий χ^2 Пирсона). В отношении достижения к визиту 4 показателя 14 и более баллов по индексу мобильности Ривермид NNT составило 4,6, а ОШ для достижения указанной конечной точки — 2,51 (95% ДИ 1,53—4,15; p=0,000). Результаты исследования по шкале NIHSS и индексу Ривермид в популяции PP подтверждены также статистически значимыми различиями между результатами основной группы в популяции ITT **(см. табл. 3)**. Полученные результаты позволяют сделать вывод о значимом повышении показателей активности и мобильности пациентов после перенесенного инсульта при добавлении Мексидола к стандартной терапии ИИ.

Последствия ИИ проявляются не только в нарушении мобильности, но и в снижении когнитивных функций, что оказывает серьезное влияние на повседневную активность как самого пациента, так и лиц, осуществляющих уход за больным. Одним из важных аспектов при ИИ является ранняя активация процессов нейропластичности, опосредованная в том числе использованием нейропротекции [24]. В настоящем исследовании одной из вторичных конечных точек выступала величина изменения результатов оценки состояния пациента по шкале МоСА на момент окончания терапии относительно исходного уровня.

Медианные изменения оценки по шкале МоСА на визите 2 в сравнении с исходным уровнем составили 3 [1; 5] балла в основной группе и 2 [1; 4] балла в группе плацебо (p=0,2, критерий Вилкоксона—Манна—Уитни), а на Визите 4 — 4 [2; 6] и 3 [1; 6] балла соответственно (p=0,052, критерий Вилкоксона—Манна—Уитни) **(см. табл. 3)**. В популяции ITT данный показатель на визите 4 составил 4,0 [2,0; 6,0] и 3,0 [1,0; 5,0] балла соответственно (p=0,044), что свидетельствует о положи-

тельном влиянии последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 на уровень когнитивного функционирования пациентов, перенесших ИИ.

Анализ эффективности по шкале HADS не показал значимых различий между группами, что может быть связано с исходно низким числом пациентов с тревогой и депрессией в изученной популяции.

Обобщая приведенные результаты оценки эффективности по дополнительному расчету числа пациентов, которым необходимо получить лечение, следует отметить, что наименьшие значения NNT были получены для достижения 14 баллов и более по индексу мобильности Ривермид (NNT=4,6), оценки 0—1 балл по шкале mRS (NNT=5,3) и 0 баллов по шкале NIHSS (NNT=8,2), в то время как для достижения 7 баллов и менее по шкале HADS и 26 баллов и более по шкале MoCA значения NNT были заметно выше (NNT=103,0 и NNT=17,5 соответственно).

Анализ безопасности

В соответствии с протоколом исследования анализ безопасности выполнен в популяции ITT (304 пациента: по 152 пациента в группах основной и плацебо). Сводная характеристика зарегистрированных НЯ представлена в **табл. 4**.

В настоящем исследовании было зарегистрировано 85 НЯ, из них 10 серьезных НЯ (СНЯ) (6 (60%) СНЯ — в основной группе и 4 (40%) — в группе плацебо). НЯ были выявлены у 35 (23%) пациентов в основной группе (всего 42 НЯ) и 35 (23%) — в группе плацебо (всего 43 НЯ). Различия между препаратами по частоте выявления НЯ статистически незначимы (p=1,000, критерий χ^2 Пирсона). Относительный риск возникновения НЯ в основной группе и группе плацебо составил 1,00 (95% ДИ для относительного риска: 0,66; 1,51), что указывает на отсутствие статистически значимых различий между сравниваемыми группами по данному показателю. За период исследования было зарегистрировано 3 случая смерти: 2 — в группе Мексидола (в связи с пневмонией и отеком головного мозга соответственно) и 1 — в группе плацебо (в связи с повторным острым нарушением мозгового кровообращения). Не было отмечено статистических различий по степени тяжести, критерию серьезности, связи с исследуемым препаратом, по предсказуемости, предпринятым действиям, исходам и относительному риску возникновения НЯ в исследуемых группах. Большинство НЯ было легкой (16 (38%) НЯ — в основной и 18 (42%) — в группе плацебо) или умеренной (21 (50%) — в основной и 24 (56%) — в группе плацебо) степени тяжести. Большинство НЯ завершилось выздоровлением или прекращением НЯ без последствий (33 (78,6%) НЯ в основной

Таблица 4. **Сводная таблица частоты НЯ после приема каждого из препаратов**
Table 4. **Summary table of AEs frequency after the administration of each medicinal product**

Нежелательное явление		Группа Мексидола (n=152)		Группа плацебо (n=152)		p (точный критерий Фишера)
код по MedDRA (версия 26.1)	наименование	n	%[1]	n	%[2]	
Желудочно-кишечные нарушения						1,000
10000087	Боль в верхних отделах живота	0	0,00	1	2,33	
10012735	Диарея	2	4,76	1	2,33	
10053155	Дискомфорт в эпигастральной области	1	2,38	0	0,00	
10013946	Диспепсия	1	2,38	0	0,00	
10010774	Запор	0	0,00	1	2,33	
Инфекции и инвазии						0,883
10046306	Инфекция верхних дыхательных путей	1	2,38	2	4,65	
10046571	Инфекция мочевыводящих путей	1	2,38	1	2,33	
10084268	Коронавирусная инфекция COVID-19	3	7,14	5	11,63	
10037597	Острый пиелонефрит	0	0,00	1	2,33	
10035664	Пневмония	1	2,38	0	0,00	
10084380	Пневмония, вызванная коронавирусной инфекцией COVID-19	1	2,38	0	0,00	
10039083	Ринит	0	0,00	1	2,33	
10070738	Скрытый сифилис	0	0,00	1	2,33	
10034835	Фарингит	1	2,38	0	0,00	
Лабораторные и инструментальные данные						0,823
10005750	Повышение артериального давления	3	7,14	5	11,63	
10060795	Повышение уровня печеночных ферментов	0	0,00	1	2,33	
10054889	Повышение уровня трансаминаз	1	2,38	0	0,00	
10005734	Снижение артериального давления	1	2,38	1	2,33	

Окончание таблицы см. на след. странице

Таблица 4.* Сводная таблица частоты НЯ после приема каждого из препаратов. *(Окончание)

Table 4.* Summary table of AEs frequency after the administration of each medicinal product. *(Ending)

Нежелательное явление		Группа Мексидола (*n*=152)		Группа плацебо (*n*=152)		*p* (точный критерий Фишера)
код по MedDRA (версия 26.1)	наименование	*n*	%[1]	*n*	%[2]	
Нарушения метаболизма и питания						1,000
10020635	Гипергликемия	1	2,38	0	0,00	
10057248	Цитолиз	1	2,38	0	0,00	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения						1,000
10006458	Бронхит, хронический	0	0,00	1	2,33	
10013968	Одышка	1	2,38	0	0,00	
10035737	Пневмония вирусная	1	2,38	0	0,00	
10039101	Ринорея	0	0,00	1	2,33	
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки						1,000
10012431	Дерматит	0	0,00	1	2,33	
10029410	Ночная потливость	0	0,00	1	2,33	
10040844	Эксфолиация кожи	1	2,38	0	0,00	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы						—
10043563	Тромбоцитоз	1	2,38	0	0,00	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани						1,000
10003239	Артралгия	0	0,00	1	2,33	
10033425	Боль в конечности	0	0,00	1	2,33	
10003988	Боль со стороны спины	2	4,76	1	2,33	
10028334	Мышечные спазмы	0	0,00	1	2,33	
10031161	Остеоартрит	1	2,38	0	0,00	
Нарушения со стороны нервной системы						0,789
10022437	Бессонница	2	4,76	0	0,00	
10019211	Головная боль	5	11,90	2	4,65	
10008192	Инфаркты, ишемические состояния и сосудистая недостаточность головного и спинного мозга	1	2,38	0	0,00	
10028372	Мышечная слабость	0	0,00	1	2,33	
10048964	Окклюзия сонной артерии	1	2,38	0	0,00	
10048962	Отек головного мозга	1	2,38	0	0,00	
10008118	Церебральный инфаркт	1	2,38	0	0,00	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей						—
10019744	Гепатит С	0	0,00	1	2,33	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей						1,000
10013990	Дизурия	0	0,00	1	2,33	
10046555	Задержка мочи	0	0,00	1	2,33	
Нарушения со стороны сердца						0,286
10006093	Брадикардия	1	2,38	1	2,33	
10033557	Сердцебиение	1	2,38	0	0,00	
10043071	Тахикардия	3	7,14	4	9,32	
10003658	Фибрилляция предсердий	0	0,00	1	2,33	
Нарушения со стороны сосудов						1,000
10020802	Гипертонический криз	0	0,00	1	2,33	
10008190	Острое нарушение мозгового кровообращения	0	0,00	1	2,33	
Общее количество нежелательных явлений		42		43		

Примечание. [1] — процентное соотношение рассчитывается от общего количества НЯ в данной группе; [2] — процентное соотношение рассчитывается от общего количества НЯ в данной группе.

Note. [1] — The percentage is calculated from the total number of AEs in the group; [2] — The percentage is calculated from the total number of AEs in the group.

группе и 35 (81,4%) — в группе плацебо). Таким образом, результаты статистического анализа безопасности демонстрируют отсутствие значимых различий между сравниваемыми препаратами по основным характеристикам НЯ. Изложенное указывает на схожий характер профилей безопасности Мексидола и плацебо, а также на их хорошую сочетаемость с препаратами базовой терапии.

Обсуждение

Полученные результаты позволяют сделать выводы о положительном влиянии последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 на степень инвалидизации, выраженность неврологического дефицита, мобильность и когнитивные функции пациентов, перенесших ИИ. Все наблюдаемые эффекты согласуются с данными литературы о механизмах действия этилметилгидроксипиридина сукцината [9, 10]. Мексидол является мультимодальным нейроцитопротектором. Его фармакологическое действие заключается в стимулировании сниженной энергосинтезирующей функции митохондрий, нейтрализации свободных радикалов, снижении окислительного стресса, подавлении глутамат-индуцируемой эксайтотоксичности, стабилизации клеточных мембран, что наблюдается при повреждении нейронов на фоне ишемии. Мексидол способствует сохранению и восстановлению структуры и функции нейронов путем торможения механизмов первичного и вторичного повреждения вещества головного мозга [16]. Так, этилметилгидроксипиридина сукцинат стимулирует более быстрое восстановление функциональных возможностей пациента после перенесенного ИИ [19]. Исходя из этого, можно полагать, что применение препаратов Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 в терапии ИИ может значительно улучшить функциональные исходы и качество жизни пациентов. Результаты настоящей работы подчеркивают необходимость дальнейших исследований для более глубокого понимания механизмов действия препарата и его долгосрочных эффектов в клинических условиях, в том числе в реальной клинической практике. Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают эффективность и безопасность применения препаратов Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 целью улучшения исходов у пациентов с ИИ, а также открывают перспективы для его использования в терапии других заболеваний неврологического профиля.

Заключение

В результате проспективного международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования было доказано превосходство эффективности терапии препаратами Мексидол раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл и Мексидол ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг при их последовательном применении по сравнению с плацебо у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ИИ. Было выявлено, что последовательная терапия препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 в остром и раннем восстановительном периодах ИИ в дополнение к стандартной терапии уменьшает нарушения жизнедеятельности и выраженность неврологической симптоматики, снижает степень инвалидизации, повышает уровень мобильности пациентов.

Результаты статистического анализа частоты возникновения НЯ, данных физикального осмотра, включающего оценку показателей жизненно важных функций, показателей лабораторно-инструментальных методов обследования продемонстрировали отсутствие значимых различий между сравниваемыми группами по основным показателям безопасности. Изложенное указывает на схожий характер профилей безопасности препаратов Мексидол, Мексидол ФОРТЕ 250 и плацебо.

Авторы выражают благодарность за участие в исследовании исследователям: Якупова Аида Альбертовна, ГАУЗ «Городская клиническая больница №7», Казань; Лукиных Лия Викторовна, ГБУЗ ЛО «Всеволожская клиническая межрайонная больница», Всеволожск; Тимченко Людмила Викторовна, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар; Гончарова Зоя Александровна, ФГБУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Ростов-на-Дону; Мархинина Елена Николаевна, ГБУЗ «Кемеровская городская клиническая больница №11», Кемерово; Малыгин Александр Юрьевич, ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница №2», Ярославль.

Исследование выполнено при поддержке ООО «НПК «ФАРМАСОФТ».
Study was prepared with the support of LLC «RPC «PHARMASOFT».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795-820. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0
2. Игнатьева В.И., Вознюк И.А., Шамалов Н.А. и др. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2023;123(8-2):5-15. Ignatyeva VI, Voznyuk IA, Shamalov NA, et al. Social and economic burden of stroke In Russian Federation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(8-2):5-15. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro20231230825
3. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20:795-820. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0
4. Coleman ER, Moudgal R, Lang K. Early Rehabilitation After Stroke: a Narrative Review. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(12):59. https://doi.org/10.1007/s11883-017-0686-6
5. Belagaje SR. Stroke Rehabilitation. *Continuum (Minneap Minn)*. 2017;23 (1):238-253. https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000423

6. O'Dell MW. Stroke Rehabilitation and Motor Recovery. *Continuum (Minneap Minn)*. 2023;29(2):605-627. https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001218
7. Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П. и др. Результаты реализации «Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения в Российской Федерации». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4):5-12.
Skvortsova VI, Shetova IM, Kakorina EP, et al. Results of implementation of a «Complex of measures to improve medical care for patients with stroke in the Russian Federation». *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(4):5-12. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2018118415-12
8. Чикризова Е.А., Коломиец Т.В., Зерчанинова В.И. Современные методы лечения ишемических инсультов и их осложнения. *Тенденции развития науки и образования*. 2022;86(3):121-125.
Chikrizova EA, Kolomiets TV, Zerchaninova VI Modern methods of treatment of ischemic strokes and their complications *Tendentsii razvitiya nauki i obrazovaniya*. 2022;86(3):121-125. (In Russ.). https://doi.org/10.18411/trnio-06-2022-122
9. Воронина Т.А., Литвинова С.А., Гладышева Н.А., Шулындин А.В. Известные и новые представления о механизме действия и спектре эффектов Мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(5):22-33.
Voronina TA, Litvinova SA, Gladysheva NA, Shulyndin AV. The known and new ideas about the mechanism of action and the spectrum of effects of Mexidol. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(5):22-33. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202512505122
10. Воронина Т.А., Иванова Е.А. Комбинированное применение мексидола с известными лекарственными средствами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4):115-124.
Voronina TA, Ivanova EA. Combined administration of mexidol with known medicines. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(4):115-124. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2019119041115
11. Мартынов М.Ю., Журавлева М.В., Васюкова Н.С. и др. Окислительный стресс в патогенезе церебрального инсульта и его коррекция. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(1):16-27.
Martynov MU, Zhuravleva MV, Vasyukova NS, et al. Oxidative stress in the pathogenesis of stroke and its correction. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(1):16-27. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202312301116
12. Gupta DS, Bagwe Parab S, Kaur G. Promising effects of emoxypine and its succinate derivative in the management of various diseases-with insights on recent patent applications. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*. 2022;3:100121. https://doi.org/10.1016/j.crphar.2022.100121
13. Стрельникова И.А., Светкина А.А., Андрофагина О.В. Эффективность и безопасность препарата Мексидол Форте 250 в рамках длительной последовательной терапии у больных с ишемическим инсультом в каротидном бассейне. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(3-2):54-59.
Strel'nikova IA, Svetkina AA, Androfagina OV. The efficacy and safety of Mexidol Forte 250 as part of long-term sequential therapy in patients with carotid stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(3-2):54-59. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202012003254
14. 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 Prolonged Sequential Therapy of Patients in the Acute and Early Recovery Stages of Hemispheric Stroke (the EPICA study). *Neurosci Behav Physi*. 2018;48:929-938. https://doi.org/10.1007/s11055-018-0652-y
15. 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. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(12-2):87-93. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201811812287
16. Щулькин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов in vitro. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2012;112(2):35-39.
Shchulkin AV. Effect of mexidol on the development of the phenomenon of the neuronal excitotoxicity in vitro. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(2):35-39. (In Russ.).
17. Щулькин А.В., Якушева Е.Н., Черных И.В. Распределение мексидола в структурах головного мозга, его клеточных элементах и субклеточных фракциях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(8):70-73.
Shchulkin AV, Yakusheva EN, Chernykh IV. The distribution of mexidol in the rat's brain and its subcellular fractions. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(8):70-73. (In Russ.).
18. Журавлева М.В., Щукин И.А., Фидлер М.С. и др. Эффективность и безопасность применения этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с острым ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(12-2):60-66.
Zhuravleva MV, Shchukin IA, Fidler MS, et al. Efficacy and safety of ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients with ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(12-2):60-66. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202012012260
19. Карпов С.М., Морозова М.Ю., Муравьев К.А. и др. Исследование эффективности и безопасности последовательного применения препаратов Мексидол и Мексидол Форте 250 при лечении больных с острым ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(3-2):59-62.
Karpov SM, Morozova MYu, Muravyov KA, Vyshlova IA, Kantemirova FS. Study of the efficacy and safety of sequential use of the drugs Mexidol and Mexidol FORTE 250 in the treatment of stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(3-2):59-62. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202212203259
20. Лоскутников М.А., Домашенко М.А., Вакин Т.М. и др. Исследование эффективности и безопасности лекарственного препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(10):22-26.
Loskutnikov MA, Domashenko MA, Vakin TM, et al. The trial of the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol forte 250 in acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(10):22-26. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202012010122
21. Вознюк И.А., Коломенцев С.В., Морозова Е.М. Влияние терапии препаратом Мексидол на регресс неврологического дефицита и функциональный исход у пациентов с ишемическим инсультом: систематизированный обзор и метаанализ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(12-2):49-60.
Voznyuk IA, Kolomentsev SV, Morozova EM. The impact of therapy with Mexidol on neurological deficit and functional outcome in patients with ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(12-2):49-60. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202312312249
22. Стаховская Л.В., Мхитарян Э.А., Ткачева О.Н. и др. Эффективность и безопасность Мексидола у пациентов разных возрастных групп в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (результаты субанализа рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Спецвыпуски. 2020;120(8-2):49-57.
Stakhovskaya LV, Mkhitaryan EA, Tkacheva ON, et al. Efficacy and safety of mexidol across age groups in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (results of additional sub-analysis of a randomized double blind multicenter placebo-controlled study, in parallel groups trial EPICA). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(8-2):49-57. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202012008249
23. Glueck DH. Sample Size Calculations in Clinical Research 2nd edition by S.-C. Chow, J. Shao, H Wang. *Biometrics*. 2008;64:1307-1308. https://doi.org/10.1111/j.1541-0420.2008.01138_10.x
24. Живолупов С.А., Вознюк И.А., Самарцев И.Н. и др. Адаптивная нейропластичность, связанная с ишемическим повреждением головного мозга, и ее роль в восстановлении больных после инсульта: теоретические предпосылки эффективной нейрореабилитации. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(31):24-38.
Zhivolupov SA, Voznyuk IA, Samartsev IN, et al. Adaptive Neuroplasticity After Ischemic Brain Damage and Its Contribution to the Recovery of Patients After Stroke: Theoretical Prerequisites for Effective Neuroreabilitation. *Jeffektivnaja Farmakoterapija*, 2020;16(31):24-38. (In Russ.).

Поступила 24.06.2025
Received 24.06.2025
Принята к печати 25.06.2025
Accepted 25.06.2025