

## Оценка эффективности применения препарата Этоксидол у пациентов с хронической ишемией мозга

© А.Н. БОГОЛЕПОВА<sup>1,2</sup>, Е.А. КОВАЛЕНКО<sup>1,2</sup>, Е.В. МАХНОВИЧ<sup>1,2</sup>, Н.А. ОСИНОВСКАЯ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить клинические эффекты этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидол) у пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) в условиях амбулаторной практики.

**Материал и методы.** Обследованы 60 пациентов, участие в программе завершили 58 больных с диагнозом ХИМ, средний возраст 61,2±8,2 года. Для оценки динамики неврологических нарушений на фоне терапии использовались Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), субъективная шкала оценки астении (MFI-20), шкала баланса Берга (BBS), шкала субъективной оценки тяжести тиннитуса (THI), шкала общего клинического впечатления (CGI). Качество терапии оценивалось с помощью шкалы ВАШ; качество жизни — с помощью ВАШ Европейской группы качества жизни (EQ-VAS). Все пациенты ежедневно получали препарат Этоксидол в форме жевательных таблеток по 400 мг/сут (2 таблетки (200 мг) утром и 2 таблетки (200 мг) вечером). Курс терапии составил 60 дней.

**Результаты.** Результаты наблюдательной программы показали высокую эффективность и хорошую переносимость препарата Этоксидол у больных с ХИМ. Статистически значимое снижение выраженности клинических проявлений ХИМ отмечалось уже к 30-му дню терапии с последующим сохранением положительной тенденции до конца курса лечения препаратом (60-й день). На фоне терапии уменьшилась выраженность астении, когнитивных нарушений, головокружения, нарушений равновесия, шума в ушах. По шкале CGI наблюдалось уменьшение тяжести состояния и наличие клинического улучшения; отмечалось повышение качества жизни пациентов по шкале EQ-VAS. Большинство пациентов и врачей оценили терапию как эффективную и безопасную и удовлетворены ею. Серьезных нежелательных явлений не отмечалось.

**Заключение.** Полученные данные позволяют рассматривать Этоксидол как эффективный лекарственный препарат для лечения пациентов с ХИМ в условиях амбулаторной практики.

**Ключевые слова:** цереброваскулярные заболевания, хроническая ишемия мозга, головокружение, нарушение равновесия, шум в ушах, когнитивные нарушения, астения, Этоксидол.

### Информация об авторах:

Боголепова А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>

Коваленко Е.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0828-9868>

Махнович Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8606-5715>

Осиновская Н.А. — <https://orcid.org/0000-0003-2313-571X>

**Автор, ответственный за переписку:** Боголепова А.Н. — e-mail: [annabogolepova@yandex.ru](mailto:annabogolepova@yandex.ru)

### Как цитировать:

Боголепова А.Н., Коваленко Е.А., Махнович Е.В., Осиновская Н.А. Оценка эффективности применения препарата Этоксидол у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(9):32–38.  
<https://doi.org/10.17116/jnevro202112109132>

## The assessment of the efficacy of Ethoxidol treatment in patients with chronic cerebral ischemia

© А.Н. БОГОЛЕПОВА<sup>1,2</sup>, Е.А. КОВАЛЕНКО<sup>1,2</sup>, Е.В. МАХНОВИЧ<sup>1,2</sup>, Н.А. ОСИНОВСКАЯ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** To evaluate the clinical effects of ethylmethylhydroxypyridine malate (Ethoxidol) in patients with chronic cerebral ischemia in an outpatient practice.

**Material and methods.** 60 patients were examined, 58 patients with a diagnosis of cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) completed the participation in the program. The average age of the patients is 61.2±8.2 years. Neurological complaints typical of patients with chronic cerebral ischemia were recorded. To assess the dynamics of neurological disorders during therapy were used: The Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Multidimensional fatigue inventory (MFI-20), Berg Balance Scale (BBS), Tinnitus Handicap Inventory (THI), Clinical Global Impression of Improvement Scale (CGI). The doctors and the patients satisfaction with therapy was assessed using the Visual Analogue Scale (VAS); quality of life — by the VAS of the European Quality of Life Group (EQ-VAS). The course of therapy lasted 60 days. All patients received daily Ethoxidol chewable tablets 400 mg/day (2 tablets (200 mg) in the morning and 2 tablets (200 mg) in the evening).

**Results.** The results of the observational program showed high efficacy and good tolerability of Ethoxidol in patients with chronic cerebral ischemia. A statistically significant decrease in the severity of the clinical manifestations of chronic cerebral ischemia was noted as early as the 30th day of therapy, followed by maintaining a positive trend until the end of the course of treatment with the drug (60th day). On the therapy, the severity of asthenia, cognitive impairment, dizziness, balance disorders, and tinnitus decreased. There was a decrease in the severity of the condition and the presence of clinical improvement on the CGI scale; there was an increase in the quality of life of patients on the EQ-VAS scale. The majority of the patients and the doctors rated the therapy as effective and safe and were satisfied with it. No serious adverse events were reported.

**Conclusion.** The data obtained allow us to consider Ethoxidol as an effective drug in the treatment of patients with chronic cerebral ischemia in an outpatient practice.

**Keywords:** cerebrovascular diseases, chronic cerebral ischemia, dizziness, imbalance, tinnitus, cognitive impairment, asthenia, Ethoxidol.

#### Information about the authors:

Bogolepova A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>

Kovalenko E.A. — <https://orcid.org/0000-0003-0828-9868>

Makhnovich E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8606-5715>

Osinovskaya N.A. — <https://orcid.org/0000-0003-2313-571X>

**Corresponding author:** Bogolepova A.N. — e-mail: [annabogolepova@yandex.ru](mailto:annabogolepova@yandex.ru)

#### To cite this article:

Bogolepova AN, Kovalenko EA, Makhnovich EV, Osinovskaya NA. The assessment of the efficacy of Ethoxidol treatment in patients with chronic cerebral ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(9):32–38. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112109132>

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) — одна из важных проблем современного здравоохранения, они связаны с тяжелыми последствиями для здоровья населения и остаются ведущей причиной инвалидизации, существенно снижающей качество жизни больных [1]. В структуре ЦВЗ ведущее место занимает хроническая ишемия мозга (ХИМ), она составляет 60–75% от всех ЦВЗ [2]. В 2017 году в России больных с ХИМ было зарегистрировано около 5% населения страны [3].

ХИМ — длительно протекающее и неуклонно либо ступенеобразно нарастающее мелкоочаговое или диффузное поражение головного мозга, проявляющееся комплексом неврологических и нейропсихологических расстройств [2]. Одним из ключевых патологических изменений при ХИМ является эндотелиальная дисфункция. В норме эндотелиальные клетки поддерживают структуру и тонус сосуда путем выделения вазоактивных веществ, баланс между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами, адгезией и агрегацией тромбоцитов, анти- и провоспалительными реакциями, а также анти- и прооксидантными эффектами [4]. При снижении мозгового кровотока развивается митохондриальная дисфункция, приводящая к энергодефициту, происходит усиление окислительных процессов, что в сочетании с недостаточностью системы антиоксидантной защиты приводит к окислительному стрессу [5].

При окислительном стрессе в крови накапливается большое количество свободных радикалов, наличие которых способствует нарушению функции белков, повреждению ДНК и активации процессов перекисного окисления липидов, что приводит к усилению глутаматных эксайтотоксических эффектов и гибели нейронов [5, 6]. Окислительный стресс стимулирует прогрессирование эндотелиальной дисфункции, при возникновении которой происходит нарушение баланса — увеличенное или сниженное образование в эндотелии биологически активных веществ. Изменение выработки секретируемых эндотелием веществ приводит к активации воспалительных реакций, наруше-

нию ремоделирования сосудистой стенки и другим процессам, усугубляющим ХИМ [6–8].

Безусловно, среди существующих в настоящее время методов терапии ХИМ особое место занимает медикаментозное лечение. Помимо терапии, применяемой для коррекции факторов сердечно-сосудистого риска, одним из перспективных направлений в лечении пациентов с ХИМ является нейропротекция, в частности использование антиоксидантных препаратов, обладающих выраженными антигипоксантами, мембранопротекторными свойствами и ноотропным действием. Их применение препятствует развитию локальной воспалительной реакции, повреждению нейронов за счет подавления свободнорадикальных процессов [9].

Одним из отечественных представителей данной группы препаратов является этилметилгидроксипиридина малат — Этоксидол (АО «Валента Фарм»). В его состав входит малат, который обладает рядом преимуществ: при гипоксии малат подвергается метаболизму с образованием аденозинтрифосфата (АТФ); он способен обратимо перестраиваться, в результате чего клетка продолжает получать энергию даже в отсутствие кислорода; малат обладает высокой биодоступностью [10]. Одно из вспомогательных веществ в составе Этоксидола — деанол (ацеглумат), который является аналогом естественных метаболитов головного мозга (гамма-аминомасляная кислота, глутаминовая кислота), оказывает ноотропный эффект и усиливает нейрометаболическое действие Этоксидола [11]. Этоксидол обладает мощным протективным действием, повышая резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов. Препарат уменьшает агрегацию тромбоцитов, ингибирует перекисное окисление липидов, улучшает кровоток в зоне ишемии и влияет на концентрацию метаболитов окислительного стресса.

Цель работы — оценить клинические эффекты препарата Этоксидол у пациентов с ХИМ в условиях амбулаторной практики.

## Материал и методы

Исходно в неинтервенционную наблюдательную программу были включены 60 пациентов, наблюдавшихся амбулаторно на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. По разным причинам (не связанным с приемом препарата) из программы были исключены 2 пациента, участие в программе завершили 58 больных с ХИМ в возрасте от 50 до 75 лет (средний возраст  $61,2 \pm 8,2$  года), из них 41 (70,7%) женщина.

**Критерии включения:** возраст пациента от 50 до 75 лет; наличие неврологических жалоб, неврологического дефицита, в том числе нарушений движений, походки (равновесия), шума в ушах, головокружения, когнитивных нарушений (КН), астении; умеренных когнитивных расстройств (от 19 до 25 баллов включительно по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (*англ.*: The Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [12]; наличие очагов лейкоареоза или «немых» инфарктов головного мозга по результатам МРТ, проведенной в течение последних 12 мес; наличие диагностированной ХИМ, коды по МКБ-10: Цереброваскулярные болезни (I67.) Другие цереброваскулярные болезни: 1. Церебральный атеросклероз (I67.2), 2. Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия (I67.3), 3. Гипертензивная энцефалопатия (I67.4), 4. Другие уточненные поражения сосудов мозга (I67.8), 5. Цереброваскулярная болезнь неуточненная (I67.9). В наблюдательную программу также включались пациенты с наличием в анамнезе перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), коды по МКБ-10: преходящие (транзиторные) церебральные ишемические приступы (атаки) и родственные синдромы (G45.0—G45.9), сосудистые мозговые синдромы при цереброваскулярных болезнях (G46.0—G46.8), инфаркт мозга (I63.0—I63.9), инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт (I64.). Для выполнения заданий в диагностических тестах на выявление КН необходимым условием была способность пациента писать, поэтому у всех больных количество баллов по шкале оценки мышечной силы в правой верхней конечности составило от 4 до 5.

**Критерии невключения:** противопоказания к назначению Этоксидола; любые тяжелые/клинически выраженные соматические заболевания: почек, печени, сердечно-сосудистой, дыхательной систем, острая печеночная и/или почечная недостаточность; наличие беременности; эндокринные заболевания, ЦВЗ в стадии декомпенсации; ОНМК в острейшем и остром периоде; наличие деменции по Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) (общий балл  $\leq 24$ ) [13]; назначение и/или прием других лекарственных средств и/или биологически активных добавок с антиоксидантным, антигипоксидантным, нейротропным, нейрометаболическим эффектами; зависимость от психоактивных веществ; значимые отклонения витальных показателей; заболевание или прием препаратов, которые, по мнению врача, могут влиять на безопасность, переносимость и эффективность изучаемого лекарственного средства.

Диагноз устанавливался на основании жалоб, данных анамнеза, объективного осмотра, данных нейрофизиологической диагностики. По дизайну исследования всего было 4 визита: визит 1 — скрининг; визит 2 — 7-й день лечения; визит 3 — 30-й день; визит 4 — 60-й день. На визи-

те 1 проводился сбор жалоб и анамнеза, регистрировались эпидемиологические данные. Перенесли подтвержденный COVID-19 16 (27,6%) больных, вакцинированы от COVID-19 12 (20,7%). Фиксировались цифры артериального давления (АД); оценивались соматический и неврологический статусы. Оценка нарушений равновесия (нарушения движений, походки и т.п.) проводилась с помощью шкалы баланса Берга (*англ.*: Berg Balance Scale, BBS) (визиты 1—4) [14]. Субъективная оценка наличия шума в ушах регистрировалась по данным опросника THI (*англ.*: Tinnitus Handicap Inventory) (визиты 1—4) [15, 16]. Когнитивный статус оценивался с помощью MMSE (оценка на визите 1 для исключения пациентов с деменцией) и MoCA (визиты 1, 3, 4) [12, 13]. Для оценки выраженности астенических расстройств использовалась субъективная шкала оценки астении (*англ.*: Multidimensional fatigue inventory, MFI-20) (визиты 1—4) [17]. Качество жизни пациентов оценивалось с помощью ВАШ Европейской группы качества жизни (EuroQol Visual Analogue Scale, EQ-VAS) (визиты 1—4) [18]. Результаты регистрировались по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в миллиметровом масштабе, где 0 мм — наихудшее состояние здоровья, 100 мм — наилучшее состояние здоровья. Также по ВАШ (визиты 2—4) оценивались результаты удовлетворенности врача и пациента проводимой терапией основного неврологического заболевания, где 0 мм — не удовлетворен, а 100 мм — полностью удовлетворен [19]. Состояние пациентов оценивалось по шкале общего клинического впечатления (*англ.*: Clinical Global Impression of Improvement Scale, CGI): определялись тяжесть состояния (*англ.*: Clinical Global Impression — Severity of Illness Scale, CGI-S) (визиты 1—4) и наличие улучшения (*англ.*: Clinical Global Impression of Improvement Scale, CGI-I) (визиты 2—4) [20]. На каждом визите фиксировалось наличие нежелательных явлений (НЯ), переносимость терапии и изменения самочувствия в процессе наблюдения. Все данные фиксировались в индивидуальной регистрационной карте.

В течение 60 дней все пациенты ежедневно принимали Этоксидол в форме жевательных таблеток по 400 мг/сут (2 таблетки (200 мг) утром и 2 таблетки (200 мг) вечером). В процессе применения Этоксидола все пациенты получали одновременно базовую терапию, направленную на коррекцию имеющихся у них факторов риска (антигипертензивные, антикоагулянты, антиагреганты, сахароснижающие и т.д.), а также другие препараты, направленные на лечение сопутствующих заболеваний.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ полученных показателей проводился с использованием программ Microsoft Excel для Windows XP и IBM SPSS Statistics, version 23, 2015. Результаты отражены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Для сравнения различий показателей в динамике для качественных признаков использовался критерий Мак-Немара для связанных выборок. С учетом распределения данных, отличающегося от нормального, для сравнения групп по порядковым и количественным признакам использовался непараметрический критерий Вилкоксона для связанных выборок с поправкой Бонферрони. Статистически значимые различия определялись при  $0,95$  уровне вероятности безошибочного суждения, или  $p < 0,05$ .

Таблица 1. Динамика неврологических жалоб на фоне терапии Этоксидолом, N=58 (n, %)

Table 1. Dynamics of neurological complaints during Ethoxidol therapy, N=58 (n, %)

Жалоба	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
Головокружение	41 (70,7%)	40 (69%)	33 (56,8%)	21 (36,2%)*
Нарушение равновесия	24 (41,3%)	23 (39,7%)	20 (34,5%)	12 (20,7%)*
Шум в ушах	37 (63,8%)	37 (63,8%)	32 (55,2%)	25 (43,1%)
Астения	53 (91,4%)	50 (86,2%)	34 (58,6%)*	22 (37,9%)**
Когнитивные нарушения	58 (100%)	58 (100%)	45 (77,6%)	31 (53,4%)**

Примечание. Отличия статистически значимы по сравнению с исходным уровнем: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ .

Note. The differences are statistically significant compared to the baseline: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ .

## Результаты

52 (89,7%) пациентов получали комбинированную терапию (Этоксидол и ЛС для коррекции сосудистых факторов риска и лечения сопутствующих заболеваний). Наиболее часто встречалась комбинация Этоксидола с гипотензивными препаратами. 6 (10,3%) больным проводилась монотерапия препаратом Этоксидол. Во время приема исследуемого препарата пациенты получали сопутствующую терапию в прежнем объеме.

В процессе терапии препаратом Этоксидол зарегистрировано существенное уменьшение выраженности жалоб (табл. 1). К 7-му дню терапии отмечалась незначительная положительная динамика, не имеющая статистической значимости. К 30-му дню терапии Этоксидолом в таблетках все жалобы имели абсолютную тенденцию к уменьшению. При этом снижение выраженности симптомов астении достигало статистической значимости ( $p < 0,05$ ) и отмечалось у 19 (35,8%) больных от общего числа пациентов с астеническими проявлениями; у 13 (22,4%) регистрировалось снижение когнитивных нарушений; у 8 (19,5%) — уменьшение выраженности головокружения; 4 (16,7%) больных отметили повышение устойчивости, у 5 (13,5%) уменьшилась выраженность шума в ушах. Через 60 дней приема Этоксидола значимый положительный эффект увеличился и достиг статистической значимости в отношении уменьшения проявлений астении у 31 (58,5%) пациента ( $p < 0,01$ ), когнитивных нарушений у 27 (46,6%) ( $p < 0,01$ ), головокружения у 20 (48,8%) ( $p < 0,05$ ) и нарушения равновесия у 12 (50%) ( $p < 0,05$ ); тенденция к уменьшению шума в ушах сохранилась, число больных со снижением жалоб на шум в ушах увеличилось и составило 12 (32,4%).

При оценке состояния когнитивных функций на основании шкалы MoCA определено, что исходно средний балл у пациентов составлял —  $23,8 \pm 1,5$  и соответствовал умеренным КН (табл. 2). Статистически значимые изменения отмечались уже к визиту 3 ( $p < 0,001$ ), а к визиту 4 наблюдались еще более выраженные положительные изменения ( $p < 0,001$ ), при этом среднее значение по шкале MoCA соответствовало норме.

По данным MFI-20 было установлено, что до терапии Этоксидолом средний балл у пациентов составлял  $52,6 \pm 11,2$  — это выраженные явления астении, к визиту 2 не отмечалось статистически значимых различий по сравнению с исходным уровнем, в то время как к визиту 3 показатель астении статистически значимо снижался ( $p < 0,001$ ). В последующем, к концу терапии (60-й день), положительная динамика сохранялась ( $p < 0,001$ ).

Оценка по шкале BBS показала, что у большинства пациентов наблюдались незначительные нарушения равно-

весия ( $51,1 \pm 4,8$  балла). Динамика показателя шкалы BBS через 7 и 30 дней была минимальной; достижение статистически значимых отличий было зарегистрировано только к концу курса приема Этоксидола (60-й день) ( $p < 0,001$ ). Результаты оценки шума в ушах показали, что исходно среднее значение по опроснику ТНІ составило  $12,2 \pm 14,2$  балла, что соответствует легкому уровню расстройства. Статистически значимое уменьшение шума в ушах по шкале ТНІ регистрировалось к визиту 3 ( $p < 0,001$ ). В последующем, к 60-му дню, также сохранялась тенденция к снижению уровня нарушений.

По данным шкалы CGI-S, до начала лечения среднее значение показателя степени тяжести заболевания составляло  $3,7 \pm 0,6$  балла, что является приближенным к значению 4 балла — «умеренно болен». На визите 2 динамики по данной шкале зарегистрировано не было, однако к визиту 3 ( $p < 0,01$ ) среднее значение показателя статистически значимо снизилось, и в последующем, до конца курса терапии (60-й день), эта тенденция сохранялась. На визите 4 среднее значение показателя по шкале CGI-S было около 3 баллов, что интерпретируется как «легко болен» ( $p < 0,001$ ).

В процессе лечения ни у одного больного не было зарегистрировано ухудшения состояния. По результатам шкалы CGI-I, среднее значение показателя на визите 2 составило  $3,9 \pm 0,2$  балла, что демонстрирует отсутствие изменений в состоянии больных (4 балла по шкале CGI-I — без изменений). К визиту 3 прослеживалась статистически значимая динамика и было получено среднее значение показателя, соответствующее минимальному улучшению (3 балла по шкале CGI-I;  $p < 0,001$ ). К концу курса терапии у больных было зарегистрировано выраженное улучшение состояния (2 балла по шкале CGI-I;  $p < 0,001$ ). Результаты, полученные по шкале EQ-VAS, показали, что к визиту 3 наблюдалось статистически значимое улучшение качества жизни пациентов ( $p < 0,001$ ), к визиту 4 положительная динамика сохранялась ( $p < 0,001$ ).

Оценка удовлетворенности терапией Этоксидолом в таблетках по шкале ВАШ на визите 3 была высокой по мнению как пациентов, так и врачей и достигла статистической значимости ( $p < 0,001$ ),  $> 1/2$  больных были удовлетворены терапией. К концу лечения большинство пациентов отметили удовлетворенность проведенной терапией, и врачи также оценили ее положительно, считают эффективной, безопасной и были удовлетворены ее результатами ( $p < 0,001$ ).

К концу курса терапии препаратом Этоксидол в таблетках большинство пациентов были удовлетворены проведенным лечением и достаточно высоко оценили его эффективность (табл. 3).

Серьезных НЯ на терапии Этоксидолом не было отмечено ни у одного из больных. У 2-х (3,4%) пациентов было

Таблица 2. Динамика изучавшихся показателей на фоне терапии Этоксидолом, N=58 (M±SD)

Table 2. Dynamics of indicators of scales during Ethoxidol therapy, N=58 (M±SD)

Шкала	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
MoCA, баллы	23,8±1,5	—	24,7±2,1**	26,1±2,5**
MFI-20, баллы	52,6±11,2	52,3±11,0	43,3±8,7**	37,9±10,4**
BBS, баллы	51,1±4,8	51,2±4,8	51,3±4,7	53,0±3,7**
ТН1, баллы	12,2±14,2	12,1±14,2	10,5±13**	8,7±12,4**
CGI-S, баллы	3,7±0,6	3,7±0,6	3,4±0,8*	3,1±1,0**
CGI-I, баллы	—	3,9±0,2	3,3±0,8**	2,4±1,2**
EQ-VAS, мм	51,7±16,2	51,9±16,3	63,0±21,9**	70,6±24,8**
ВАШ (удовлетворенность терапией (качество) по мнению пациента), мм	—	7,1±14,1	52,2±32,5**	70,1±38,6**
ВАШ (удовлетворенность терапией (качество) по мнению врача), мм	—	9,0±15,5	55,5±33,0**	75,0±37,8**

Примечание. Отличия статистически значимы по сравнению с исходным уровнем: \* —  $p < 0,01$ ; \*\* —  $p < 0,001$ .

Note. The differences are statistically significant compared to the baseline: \* —  $p < 0,01$ ; \*\* —  $p < 0,001$ .

Таблица 3. Оценка удовлетворенности пациентов терапией на фоне лечения Этоксидолом, N=58 (n, %)

Table 3. Assessment of patient satisfaction with therapy during treatment of Ethoxidol, N=58 (n, %)

Визит	Значения по ВАШ $\geq 50$ мм	Значения по ВАШ $\geq 60$ мм	Значения по ВАШ $\geq 70$ мм
2	4 (6,9%)	1 (1,7%)	0 (0%)
3	37 (63,8%)	30 (51,7%)	25 (43,1%)
4	42 (72,4%)	39 (67,2%)	38 (65,5%)

зафиксировано по одному НЯ (трудности при засыпании и легкая тошнота), которые в короткий промежуток времени регрессировали. Также 2 (3,4%) пациента отметили появление неприятного вкуса во рту при приеме таблеток. На фоне приема препарата не было зарегистрировано статистически значимого изменения АД ( $p > 0,05$ ).

## Обсуждение

Анализ данных проведенной наблюдательной программы показал, что применение Этоксидола в форме жевательных таблеток в течение 60 дней способствует уменьшению различных неврологических нарушений и улучшению состояния больных, что может быть обусловлено мультимодальным действием препарата: антиоксидантным, мембранопротекторным, антиишемическим, антигипоксическим, ноотропным.

Через 7 дней после приема препарата у большинства пациентов положительная динамика отсутствовала или была минимальной. Данные результаты были зафиксированы в отношении как неврологических нарушений, так и используемых в наблюдательной программе шкал. Полученный результат, вероятно, можно связать с тем, что жалобы при ХИМ носят хронический характер, поэтому для достижения клинически значимой динамики на фоне приема Этоксидола требуется более продолжительный период времени.

Наиболее быстрый клинический эффект на фоне приема Этоксидола был зарегистрирован у пациентов с астенией. Уже через 30 дней наблюдались статистически значимые изменения в отношении жалоб и по данным шкалы MFI-20. При продолжении терапии еще в течение 30 дней отмечено более выраженное уменьшение жалоб астенического характера. Данный эффект препарата может быть обусловлен его выраженным антиишемическим и антигипоксическим действием, так как одним из основных механизмов формирования астении является дефицит АТФ. Энергетическая недостаточность лежит в основе хронической гипоксии голов-

ного мозга, приводящей к метаболическим и структурным сдвигам из-за несоответствия между потребностью в энергии и количеством АТФ [21]. Главным действующим веществом Этоксидола является малаг, который в условиях гипоксии метаболизируется с образованием АТФ и способствует уменьшению выраженности энергетического дефицита [10].

Отчетливая положительная динамика прослеживалась и в отношении когнитивных нарушений. Так, прием препарата в течение 60 дней способствовал тому, что средний балл по шкале MoCA достиг 26,1±2,5 (норма). Наличие КН существенно влияет на качество жизни больных и их родственников, приводит к ухудшению выполнения профессиональных обязанностей и бытовых задач, снижает приверженность к лечению [22, 23], тогда как на фоне терапии Этоксидолом пациенты отмечали улучшение запоминания, облегчение концентрации внимания, больным стало легче справляться с задачами, связанными с логическим мышлением. Особую значимость приобретает способность препарата модулировать активность мембраносвязанных ферментов (в частности, ацетилхолинэстеразы), а также рецепторных комплексов, в том числе ацетилхолинового, что усиливает их возможность связывания с лигандами, способствует сохранению структурно-функциональной организации мембран нейронов и улучшает синаптическую передачу [11]. В связи с тем, что ацетилхолин является важным компонентом, обеспечивающим такие когнитивные процессы, как память, внимание, обучаемость, данное свойство препарата имеет существенное значение для улучшения когнитивных процессов [24].

Данный клинический эффект от использования препарата отмечался и ранее в исследованиях других авторов. Так, по результатам сравнительного исследования В.В. Архипова, А.С. Кузьменко [25], была показана эффективность Этоксидола у пациентов с ишемическим инсультом. По данным их работы, прием Этоксидола способствовал улучшению когнитивных, двигательных и координационных расстройств [25]. В проведенной нами наблюдатель-

ной программе также отмечалось положительное влияние от приема препарата на редукцию нарушения равновесия; еще одним клиническим эффектом было уменьшение выраженности головокружения.

Динамика жалоб у пациентов с шумом в ушах не была настолько существенной, и к 4-му визиту (60-й день) по данному субъективному проявлению не было достигнуто статистически значимых отличий с исходным уровнем. Однако следует отметить, что на фоне терапии регистрировалась абсолютная тенденция к снижению шума в ушах. Это подтверждалось и данными по шкале ТНТ. Значимым патогенетическим фактором возникновения шума в ушах являются нейротрансмиттерные нарушения, тогда как нейропротективные препараты, в том числе Этоксидол, способны влиять на транспорт нейромедиаторов и улучшать синаптическую передачу [26].

Оценка результатов удовлетворенности пациентов и врачей проводимой терапией Этоксидолом в таблетках показала, что большинство пациентов отметили высокую удовлетворенность проведенной терапией, как и врачи, которые оценили ее положительно, считали эффективной и безопасной.

## Заключение

Таким образом, результаты описанной наблюдательной программы свидетельствуют о том, что благодаря мультифакторному механизму действия и широкому спектру фар-

макологических эффектов отечественный препарат Этоксидол в таблетках является эффективным лекарственным средством, обладающим комплексным воздействием на различные клинические проявления ХИМ, и способствует уменьшению неврологических нарушений, уменьшает выраженность КН, астении, головокружения, нарушений равновесия, шума в ушах. При этом прием препарата Этоксидол в таблетках повышает качество жизни пациентов. Наличие незначительного количества НЯ и отсутствие серьезных НЯ во время терапии и после ее завершения позволяют судить о том, что препарат хорошо переносился пациентами и может быть рекомендован к дальнейшему использованию в амбулаторной клинической практике. Полученные данные об эффективности и хорошей переносимости препарата Этоксидол свидетельствуют о том, что доза препарата 400 мг/сут является достаточной для лечения пациентов с ХИМ.

## Заявление о конфликте интересов

Статья спонсируется компанией АО «Валента Фарм». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Крылов В.В. Снижение смертности и инвалидности от сосудистых заболеваний мозга в Российской Федерации. *Неврологический вестник*. 2007;39(1):128-133. Gusev EI, Skvortsova VI, Krylov VV. Reduction of mortality and disability from brain vascular diseases in the Russian Federation. *Nevrologicheskii Vestnik*. 2007;39(1):128-133. (In Russ.).
2. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. *Хронические сосудистые заболевания головного мозга: дисциркуляторная энцефалопатия*. Руководство для врачей. 3-е изд., пер. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. Kadjikov AS, Manvelov LS, Shahparonova NV. *Chronic vascular diseases of the brain encephalopathy*. Guide for doctors. 3rd edition, revised and expanded. M.: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ.).
3. Захаров В.В., Слепцова К.Б., Мартынова О.О. Хроническая ишемия мозга: взгляд из XXI века. *РМЖ*. 2021;29(5):45-49. Zaharov VV, Slepцова KB, Martynova OO. Chronic cerebral ischemia: a view from the XXI century. *RMZh*. 2021;29(5):45-49. (In Russ.).
4. Tuttolomondo A, Daidone M, Pinto A. Endothelial Dysfunction and Inflammation in Ischemic Stroke Pathogenesis. *Curr Pharm Des*. 2020;26(34):4209-4219. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200417154126>
5. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Отдельные механизмы патогенеза формирования недостаточности мозгового кровообращения. *Фарматека (кардиология/неврология)*. 2014;13(286):14-20. Chukanova EI, Chukanova AS. Separate mechanisms of pathogenesis of formation of cerebral circulation insufficiency. *Pharmateca (Cardiology/Neurology)*. 2014;13(286):14-20. (In Russ.).
6. Соловьева Э.Ю., Чипова Д.Т. От концепции окислительного стресса к модуляции клеточной сигнализации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(8):105-111. Solov'eva JeJu, Chipova DT. From the conception of «oxidizing stress» to the conception of «cell signaling modulation». *Zhurnal Nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(8):105-111. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20151158105-111>
7. Wong CH, Crack PJ. Modulation of neuro-inflammation and vascular response by oxidative stress following cerebral ischemia-reperfusion injury. *Curr Med Chem*. 2008;15(1):1-14. <https://doi.org/10.2174/092986708783330665>
8. Фатеева В.В., Воробьева О.В. Маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(4):106-110. Fateeva VV, Vorob'eva OV. Markery jendotelial'noj disfunkcii pri hronicheskoj ishemii mozga. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(4):106-110. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201711741107-111>
9. Бережная С.В., Якупов Э.З. Нейропротективная терапия хронической ишемии головного мозга в амбулаторных условиях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(6):48-52. Berezhnaja SV, Jakupov JeZ. The neuroprotective therapy of outpatient treatment of chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(6):48-52. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20151156148-52>
10. Дадашева М.Н., Тараненко Н.Ю., Агафонов Б.В., Чудаков С.Ю. Патогенетическая терапия новым отечественным антиоксидантом этоксидолом при цереброваскулярной болезни. *Вестник семейной медицины*. 2015;1-2:12-16. Dadasheva MN, Taranenko NJu, Agafonov BV, Chudakov SJu. Patogeneticheskaja terapija novym otechestvennym antioksidantom jetoksidolom pri cerebrovaskuljarnoj bolezni. *Vestnik Semejnoi Mediciny*. 2015;1-2:12-16. (In Russ.).
11. Романенко А.В., Соловьева Э.Ю. Механизмы гипоксически-ишемического повреждения мозга при инсульте, пути коррекции. *Нервные болезни*. 2021;(1):18-26. Romanenko AV, Solov'eva JeJu. Mechanisms of Hypoxic-ischemic Brain Injury in Stroke and Their Ways of Correction. *Nervnye Bolezni*. 2021;(1):18-26. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12303>

12. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-699. Erratum in: *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(9):1991. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
13. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
14. Berg KO, Wood-Dauphinee SL, Williams JJ, Maki B. Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Can J Public Health.* 1992;83(suppl 2):7-11.
15. Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. Development of the Tinnitus Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;122(2):143-148. <https://doi.org/10.1001/archotol.1996.01890140029007>
16. McCombe A, Baguley D, Coles R, McKenna L, McKinney C, Windle-Taylor P; British Association of Otolaryngologists, Head and Neck Surgeons. Guidelines for the grading of tinnitus severity: the results of a working group commissioned by the British Association of Otolaryngologists, Head and Neck Surgeons, 1999. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2001;26(5):388-393. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2273.2001.00490.x>
17. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res.* 1995;39(3):315-325. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)00125-o](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)00125-o)
18. Ramachandran S, Lundy JJ, Coons SJ. Testing the measurement equivalence of paper and touch-screen versions of the EQ-5D visual analog scale (EQ VAS). *Qual Life Res.* 2008;17(8):1117-1120. <https://doi.org/10.1007/s11136-008-9384-8>
19. Torrance GW, Feeny D, Furlong W. Visual analog scales: do they have a role in the measurement of preferences for health states? *Med Decis Making.* 2001;21(4):329-334.
20. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology-Revised. Rockville, MD: National Institute of Mental Health. Psychopharmacology Research Branch; 1976.
21. Путилина М.В. Астенические расстройства в общемедицинской практике. Алгоритмы диагностики и терапии. *Нервные болезни.* 2013;(4):26-33. Putilina MV. Astenicheskie rasstrojstva v obshhemedicinskoj praktike. Algoritmy diagnostiki i terapii. *Nervnye Bolezni.* 2013;(4):26-33. (In Russ.).
22. Коваленко Е.А., Осиновская Н.А., Боголепова А.Н. Деменция: диагностические аспекты, профилактика и лечение. *Терапия.* 2021;7(5):163-172. Kovalenko EA, Osinovskaja NA, Bogolepova AN. Dementia: diagnostic aspects, prevention and treatment. *Terapija.* 2021;7(5):163-172. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/therapy.2021.5.163-172>
23. Боголепова А.Н., Коваленко Е.А. Анализ факторов, влияющих на приверженность к терапии постинсультных больных. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2019;13(3):20-27. Bogolepova AN, Kovalenko EA. Analysis of factors affecting adherence to treatment in post-stroke patients. *Annaly Klinicheskoy i Jeksperimental'noj Nevrologii.* 2019;13(3):20-27. (In Russ.). <https://doi.org/10.25692/ACEN.2019.3.3>
24. Боголепова А.Н. Патогенетические подходы к терапии хронической цереброваскулярной недостаточности. *Нервные болезни.* 2019;(3):16-20. Bogolepova AN. Pathogenetic Approaches to Treatment of Chronic Cerebrovascular Insufficiency. *Nervnye Bolezni.* 2019;(3):16-20. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2226-0757-2019-12120>
25. Архипов В.В., Кузьменко А.С. Оценка эффективности применения препарата этоксидол при проведении персонализированной физической реабилитации у пациентов в раннем восстановительном периоде после ОНМК. *Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия.* 2013;3:23-30. Arhipov VV, Kuz'menko AS. Ocenka jeffektivnosti primenenija preparata je-toksidol pri provedenii personalizirovannoj fizicheskoj rehabilitacii u pacien-tov v ranem vosstanovitel'nom periode posle ONMK. *Lekarstvennyye Preparaty i Racional'naja Farmakoterapija.* 2013;3:23-30. (In Russ.).
26. Кунельская Н.Л., Левина Ю.В., Байбакова Е.В., Шурпо В.И. Субъективный ушной шум: современные тенденции и перспективы. *Вестник оториноларингологии.* 2019;84(6):54-60. Kunelskaya NL, Levina YuV, Baibakova EV, Shurpo VI. Tinnitus — current trends and prospects. *Vestnik Otorinolaringologii.* 2019;84(6):54-60. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/otorino20198406154>

Поступила 01.09.2021

Received 01.09.2021

Принята к печати 02.09.2021

Accepted 02.09.2021