

Абраменко Ю.В.

ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской университет» Минздрава России, Тверь, Россия
170100, Тверь, ул. Советская, 4

Влияние мексидола на изменения липидно-фосфолипидного профиля при острых нарушениях мозгового кровообращения у пациентов пожилого возраста

Цель исследования — оценить эффективность включения мексидола в комплексную медикаментозную терапию у больных в остром периоде ишемического (ИИ) и геморрагического инсульта.

Пациенты и методы. Обследовано 60 пациентов в возрасте 60–74 лет с впервые возникшим полушарным инсультом: у 34 из них диагностирован ИИ, у 26 — внутримозговое кровоизлияние (ВМК). Основную группу составил 31 пациент, получавший, помимо терапии в соответствии со стандартами, принятыми в Российской Федерации, мексидол. В группу сравнения вошли 29 пациентов, которым назначали только стандартную терапию.

До и на фоне внутривенного капельного введения мексидола по 500 мг в течение 10 дней проводилась оценка показателей по шкале инсульта американского Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), индексу мобильности Ривермид, модифицированной шкале Рэнкина и индексу Бартел. Также исследовали процентное поглощение липидно-фосфолипидных комплексов в инфракрасном спектре сыворотки крови.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

Результаты и обсуждение. Обнаружено, что динамика липидно-фосфолипидных комплексов сыворотки крови соотносится с типом инсульта. Включение мексидола в комплексную медикаментозную терапию у пожилых больных в остром периоде ИИ и ВМК способствовало регрессу очагового неврологического дефицита, улучшению повседневной активности и функциональной независимости. Прием мексидола оказывал положительное влияние на уровень фосфолипидов нейрональных мембран.

Заключение. Отмечено положительное влияние мексидола на уровень фосфолипидов сыворотки крови. Сделан вывод об эффективности его включения в комплексную терапию острого периода ИИ и геморрагического инсульта, особенно у лиц пожилого возраста.

Ключевые слова: ишемический инсульт; внутримозговое кровоизлияние; терапия; мексидол; фосфолипиды.

Контакты: Юлия Вячеславовна Абраменко; juliya-abramenko@rambler.ru

Для ссылки: Абраменко Ю.В. Влияние мексидола на изменения липидно-фосфолипидного профиля при острых нарушениях мозгового кровообращения у пациентов пожилого возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):68–75.

Effect of mexidol on lipid-phospholipid profile changes in elderly patients with stroke

Abramenko Yu.V.

*Tver State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tver, Russia
4, Sovetskaya St., Tver 170100*

Objective: to evaluate the efficiency of incorporating of mexidol into combination drug therapy for elderly patients with acute ischemic and hemorrhagic stroke (IS and HS).

Patients and methods. Sixty patients aged 60 to 74 years with new-onset hemispheric stroke were examined. 34 patients of them were diagnosed with IS; 26 patients had intracerebral bleeding (ICB). A study group consisted of 31 patients who had taken mexidol in addition to therapy in accordance with the standards adopted in the Russian Federation. A comparison group included 29 patients who used only the standard therapy.

Indicators were assessed using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), the Riverbed mobility index, the modified Rankin scale, and the Barthel index before and during intravenous dropwise infusion of mexidol 500 mg for 10 days. The percentage absorption of lipid-phospholipid complexes was also examined in the infrared spectrum of blood serum.

A control group comprised 20 healthy individuals.

Results and discussion. The time course of changes in the serum lipid-phospholipid complexes was found to correlate with the type of stroke. The incorporation of mexidol into combination drug therapy for elderly patients with the acute period of IS and ICB contributed to the regression of focal neurological deficit and to the improvement of daily activity and functional independence. Mexidol also exerted a positive effect on the level of neuronal membrane phospholipids.

Conclusion. Mexidol was noted to have a positive effect on serum phospholipid levels. It is concluded that the incorporation of the drug into the combination therapy is effective in patients with acute IS and HS, in elderly people in particular.

Keywords: *ischemic stroke; intracerebral bleeding; therapy; mexidol; phospholipids.*

Contact: *Yulia Vyacheslavovna Abramenko; juliya-abramenko@rambler.ru*

For reference: *Abramenko YuV. Effect of mexidol on lipid-phospholipid profile changes in elderly patients with stroke. Neurologiya, neiro-psikhatriya, psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(2):68–75.*

DOI: *10.14412/2074-2711-2018-2-68-75*

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) — одна из актуальных проблем современной медицины, что обусловлено растущей распространенностью заболевания, высоким уровнем смертности и инвалидизации во всем мире. Ежегодно в России регистрируется 450 тыс. случаев ОНМК (75% — первичные и около 25% — повторные). Заболеваемость ишемическим инсультом (ИИ) продолжает нарастать, достигая 2,5–3,0 на 1000 населения в год [1, 2]. В Российской Федерации ОНМК занимают 2-е место в структуре общей смертности населения (21,4%), уступая лишь кардиальной патологии. Показатель инвалидизации после инсульта лидирует среди причин стойкой утраты трудоспособности и составляет 3,2 на 10 тыс. населения [3]. Поэтому столь важным является оказание эффективной специализированной медицинской помощи с применением высокотехнологичных методов на самых ранних этапах заболевания, когда еще можно минимизировать неврологический дефицит, облегчить последующую реабилитацию и избежать развития осложнений острого периода инсульта [4].

В соответствии с современными представлениями о механизмах нейронального повреждения при гипоксии и ишемии большое практическое значение приобретает изучение возможности применения нейропротективных препаратов на разных этапах лечения ОНМК, а также в комплексе реабилитационных мероприятий [5]. Однако, несмотря на многочисленные клинические исследования, в области нейропротекции не произошло существенного прорыва, не получены подтверждения преимущества какого-либо препарата этой группы в клинической практике. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании эффективности догоспитального назначения магния сульфата при ИИ [6] положительного влияния препарата на исход заболевания не выявлено. Согласно рекомендациям по ведению больных ИИ Европейской организации инсульта (ESO, 2008) [7] и рекомендациям по раннему ведению больных ИИ Американской ассоциации сердца/Американской ассоциации инсульта (AHA/ASA, 2018) [8], в настоящее время ни один из препаратов с предполагаемым нейропротективным действием не продемонстрировал эффективности в отношении улучшения исходов ИИ и не включен в рекомендации.

Однако идея нейропротекции на разных этапах лечения ОНМК не теряет своей актуальности. За последние 20 лет проведено множество экспериментальных исследований, доказавших возможность восстановления до 80% объема ишемизированной ткани головного мозга с помощью ранней нейропротекции [9]. Были выявлены механизмы повреждения нервной ткани при острой церебральной ишемии и установлены звенья ишемического каскада, являющиеся точками приложения того или иного нейропротективного агента [10].

В соответствии со стандартами лечения ОНМК, принятыми в нашей стране, у всех пациентов, помимо специализированных лечебных технологий, с первого часа после поступления в сосудистый центр используется нейропротек-

тивная терапия для уменьшения последствий гипоперфузии при ИИ и перифокальных изменений при внутримозговых кровоизлияниях (ВМК), реперфузионного повреждения вследствие реканализирующих операций и полиорган-ных нарушений. Среди препаратов, включенных в стандарты лечения ОНМК, наиболее часто применяются те, которые обладают мультимодальным эффектом, безопасны как при ИИ, так и при геморрагическом инсульте, а также улучшают регенеративно-репаративные процессы, воздействуя на нейрональную пластичность [11]. В стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга (приказ Минздрава России № 1740н от 29.12.2012) входят следующие препараты с нейпротективным действием: магния сульфат, глицин, метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин (семакс), церебролизин, полипептиды коры головного мозга скота (кортексин), цитиколин, холина альфосцерат, инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота (цитофлавин), этилметилгидроксипиридина сукцинат. В стандарт специализированной медицинской помощи при ВМК (консервативное лечение; приказ Минздрава России № 1692н от 29.12.2012) включены: магния сульфат, актовегин, N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон (фенотропил), глицин, цитиколин, полипептиды коры головного мозга скота (кортексин), церебролизин, инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота (цитофлавин).

В Российской Федерации широкое применение в остром и восстановительном периодах различных по патогенезу инсультов получил отечественный препарат мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) [11, 12]. Мексидол представляет собой соль янтарной кислоты и оказывает антигипоксическое, мембранопротективное, ноотропное, противосудорожное, анксиолитическое действие [13]. Важным его свойством в остром периоде ИИ является нормализация липидного обмена: снижение концентрации общего холестерина, липопротеинов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов и повышение уровня липопротеинов высокой плотности [14–16].

В настоящее время накоплен большой опыт клинического применения мексидола в комплексной терапии как острой, так и хронической церебральной ишемии [12, 17–20]. Многочисленные открытые клинические исследования показали, что применение мексидола у больных с ОНМК было ассоциировано с более полным и быстрым регрессом очагового неврологического дефицита, а значит, и с более широкими возможностями для последующей ранней реабилитации. Установлено, что максимальный клинический эффект препарата наблюдается при его раннем назначении, т. е. в первые 2–6 ч после развития инсульта. Также отмечено позитивное влияние препарата на реологические показатели крови, эндотелиальную дисфункцию и параметры липидного спектра [13–15, 21–23].

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании эффективности и безопасности применения мексидола в остром периоде каротидного ИИ

[24] показано, что его курсовое назначение в дозе 300 мг/сут приводит к достоверному ускорению регресса неврологических нарушений по шкале инсульта американского Национального института здоровья к 14-м суткам и достоверному функциональному восстановлению по индексу Бартел к 21-м суткам заболевания, а также способствует нормализации биоэлектрической активности головного мозга. Исследование антиоксидантной системы выявило повышение активности ферментов супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы при введении мексидола по сравнению с плацебо. При анализе ферментов дыхательной цепи митохондрий отмечено увеличение активности сукцинатдегидрогеназы. Доказана безопасность применения мексидола в остром периоде каротидного ИИ.

В 2017 г. опубликованы результаты мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ИИ («ЭПИКА») [25]. Участники исследования методом простой рандомизации были разделены на две группы. Пациенты 1-й группы получали мексидол внутривенно капельно по 500 мг/сут в течение 10 дней, а затем продолжали прием препарата перорально по 1 таблетке (125 мг) 3 раза в сутки в течение 8 нед. Пациенты 2-й группы получали плацебо по аналогичной схеме. Выявлена отчетливая положительная динамика восстановления нарушенных неврологических функций при раннем назначении мексидола и продолжении терапии до 2 мес (66 сут). В ходе терапии мексидолом отмечалось достоверно более выраженное по сравнению с плацебо улучшение жизнедеятельности, оцененное по модифицированной шкале Рэнкина. К моменту окончания терапии уровень жизнедеятельности был достоверно выше в группе терапии мексидолом. При тестировании по опроснику качества жизни EQ-5D было установлено, что терапия мексидолом способствовала достоверному улучшению качества жизни по сравнению с плацебо. В этом исследовании доказаны безопасность длительного применения мексидола в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ИИ, благоприятный профиль переносимости.

Однако применение мексидола у пациентов с геморрагическим инсультом недостаточно освещено в литературе, как и влияние препарата на состояние мембранных фосфолипидов (ФЛ) у больных ОНМК. Между тем известно, что ткань головного мозга чрезвычайно богата ненасыщенными липидами, входящими в состав мембранных ФЛ и являющимися основными субстратами свободнорадикального (перекисного) окисления [26]. Усиление процессов перекисного окисления липидов и развитие оксидативного стресса при острой церебральной ишемии приводят к дестабилизации нейрональных мембран, нарушению метаболизма и функции нейронов с появлением неврологических симптомов [27]. О наличии дестабилизации нейрональных мембран можно судить по изменению содержания в крови пациентов различных фракций мембранных ФЛ.

Цель исследования — изучить эффективность включения мексидола в комплексную медикаментозную терапию в остром периоде ИИ и геморрагического инсульта.

Пациенты и методы. Обследовано 60 больных с впервые развившимся полушарным инсультом в возрасте от

60 до 74 лет (32 женщины и 28 мужчин, средний возраст — $65,7 \pm 1,2$ года), госпитализированных в первые 3 ч с момента появления клинических симптомов. Диагноз устанавливали на основании принятых в нашей стране критериев [28]. У 34 пациентов диагностирован ИИ, у 26 — ВМК.

Критерии включения в исследование: возраст от 60 до 74 лет; ИИ, верифицированный по данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга с локализацией процесса в каротидном или вертебробазилярном бассейне; ВМК, верифицированное при КТ головного мозга; уровень сознания по шкале комы Глазго (при поступлении в стационар) — 13–15 баллов; выраженность неврологического дефицита по NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) при поступлении в стационар — от 10 до 17 баллов; преобладающая клиническая симптоматика — афатические расстройства и парезы конечностей различной степени выраженности.

Критерии исключения: геморрагический инсульт по типу субарахноидального кровоизлияния; тотальная афазия; психомоторное возбуждение; угнетение сознания (по шкале комы Глазго <13 баллов); тяжелое соматическое состояние; перенесенные инсульты.

Всем больным, включенным в исследование, проводили терапию в соответствии с принятыми в Российской Федерации стандартами лечения ИИ и консервативной терапии ВМК. Основную группу составил 31 пациент (18 женщин и 13 мужчин, средний возраст — $66,1 \pm 1,1$ года), дополнительно получавший мексидол в дозе 500 мг/сут (10,0 мл/сут 5% раствора) внутривенно капельно в течение 10 дней. Из них у 19 больных был верифицирован ИИ, у 12 — ВМК. В группе сравнения 29 пациентов (14 женщин и 15 мужчин, средний возраст — $65,3 \pm 1,2$ года) в течение 10 дней использовали лишь стандартную терапию; у 15 из них диагностирован ИИ, у 14 — ВМК.

Состояние пациентов обеих групп оценивали в 1-й день (при поступлении, до начала терапии) на 5-й и 10-й день лечения с использованием NIHSS, индекса мобильности Ривермид, модифицированной шкалы Рэнкина, индекса Бартел. При анализе безопасности внутривенного введения мексидола учитывали любое субъективное либо объективное нежелательное явление (НЯ), отсутствовавшее до начала лечения, связанное или не связанное с исследуемым препаратом или препаратами стандартной терапии.

Процентное поглощение липидных комплексов (ЛК) в сыворотке крови определяли в 1-й день (до начала терапии) и на 10-й день лечения в одной пробе крови методом инфракрасной спектрометрии на 9 каналах аппаратно-программного комплекса «ИКАР» [29]. Положение и число исследуемых диапазонов характеризовало особенности 9 спектров поглощения фундаментальных компонентов крови с определением химических группировок основных липидов, относящихся к спектральной области от 3500 до 963 см⁻¹. На 1-м канале регистрировалось поглощение химических соединений холестерина, триглицеридов, жирных кислот (ЖК), сфингомиелина (СФМ), фосфатидилсерина (ФС), фосфатидилхолина (ФХ), фосфатидилинозитов, фосфатидилэтаноламинов; на 2-м — холестерина, триглицеридов и ЖК; на 3-м (опорном) — слабых сигналов всех функциональных групп, входящих в состав сыворотки крови; на 4-м — СФМ, ФХ; на 5-м — СФМ; на 6-м — метиленовых и метиловых групп; на 7-м — ФЛ и ЖК; на 8-м — фосфатной части спектра, обусловленной всеми ФЛ, кроме СФМ;

Таблица 1. Динамика регресса неврологического дефицита по NIHSS (в баллах, $M \pm m$)

День лечения	Основная группа (n=31)		Группа сравнения (n=29)	
	ИИ (n=19)	ВМК (n=12)	ИИ (n=15)	ВМК (n=14)
1-й	13,3±0,2	14,1±0,2	13,5±0,1	13,9±0,2
5-й	8,5±0,2*	9,9±0,2*	12,2±0,3°	13,1±0,2°
10-й	6,1±0,2**	8,2±0,1*	8,4±0,2*°	8,8±0,1*

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ (достоверные различия показателей по сравнению с исходными значениями); ° – $p < 0,05$ (достоверные различия показателей в основной группе и группе сравнения).

Таблица 2. Динамика индекса мобильности Ривермид (в баллах, $M \pm m$)

День лечения	Основная группа (n=31)		Группа сравнения (n=29)	
	ИИ (n=19)	ВМК (n=12)	ИИ (n=15)	ВМК (n=14)
1-й	2,3±0,1	1,1±0,1	2,2±0,1	1,1±0,2
5-й	6,5±0,1*	4,3±0,1*	3,2±0,1°	2,9±0,1°
10-й	7,5±0,2**	5,2±0,1**	6,4±0,1*°	4,4±0,1*°

Таблица 3. Динамика уровня функциональной активности по модифицированной шкале Рэнкина (в баллах, $M \pm m$)

День лечения	Основная группа (n=31)		Группа сравнения (n=29)	
	ИИ (n=19)	ВМК (n=12)	ИИ (n=15)	ВМК (n=14)
1-й	4,7±0,1	5,1±0,1	4,9±0,1	5,2±0,2
5-й	3,5±0,1*	4,7±0,1	4,2±0,1	4,9±0,1
10-й	3,1±0,1*	4,2±0,1	3,9±0,2*°	4,4±0,1

Таблица 4. Динамика уровня повседневной активности по индексу Бартел (в баллах, $M \pm m$)

День лечения	Основная группа (n=31)		Группа сравнения (n=29)	
	ИИ (n=19)	ВМК (n=12)	ИИ (n=15)	ВМК (n=14)
1-й	20,1±0,2	15,1±0,1	20,2±0,1	15,2±0,2
5-й	35,5±0,1*	20,7±0,1	23,2±0,1°	20,9±0,1
10-й	63,1±0,1**	30,2±0,1*	48,9±0,2*°°	30,4±0,1*

Примечание. °° – $p < 0,01$ (достоверные различия показателей в основной группе и группе сравнения).

на 9-м – ФС и ФХ. Регистрировалась дисперсия показателей после их многократного определения на 9 широких диапазонах в слоях жидкости толщиной 15 мк, при этом цикл измерений не превышал 1 с. Инфракрасная спектрометрия ЛК сыворотки крови отражает прямую процентную зависимость поглощения от концентрации.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту, у которых также определяли показатели инфракрасной спектрометрии.

Количественные данные обрабатывали с помощью стандартного пакета программ SPSS 13.0 for Windows; использовали критерии t и χ^2 . Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Все включенные в исследование пациенты его завершили. Выраженность неврологического дефицита по NIHSS до лечения в основной группе и группе сравнения достоверно не различалась. При оценке динамики клинического состояния больных на 10-й день в обеих группах выявлен значительный регресс симптомов (более чем на

4 балла), однако у пациентов с ИИ, получавших мексидол, регресс был достоверно более выражен при сопоставлении как с исходным средним баллом при поступлении ($p < 0,01$), так и с показателями в группе сравнения ($p < 0,05$). На фоне терапии мексидолом более быстрый регресс симптомов отмечен у пациентов и с ИИ, и с ВМК – снижение неврологического дефицита более чем на 4 балла наблюдалось уже на 5-й день лечения ($p < 0,05$; табл. 1).

При анализе результатов исследования установлено, что исходные показатели функциональной активности по индексу мобильности Ривермид, модифицированной шкале Рэнкина и индексу Бартел в основной группе и группе сравнения статистически значимо не различались, однако были несколько хуже у пациентов с ВМК, чем с ИИ. При сравнительной оценке показателей на 5-й и 10-й день лечения выявлена положительная динамика в обеих группах ($p < 0,05$). При этом степень улучшения в основной группе достоверно превышала таковую в группе сравнения ($p < 0,05-0,01$; табл. 2–4).

При исследовании динамики индекса мобильности Ривермид отмечено, что на 5-й день лечения мексидолом по параметру «перемещение на стул и обратно без посторонней помощи» у пациентов с ИИ средний балл составил $6,5 \pm 0,1$, а у пациентов с ВМК по параметру «переход из положения сидя в положение стоя» — $4,3 \pm 0,1$, тогда как у больных группы сравнения сопоставимые результаты были достигнуты только на 10-й день лечения. На 10-й день терапии мексидолом средний балл у пациентов с ИИ по параметру «ходьба по комнате» составил $7,5 \pm 0,2$, у больных с ВМК по параметру «стояние без поддержки» — $5,2 \pm 0,1$ (см. табл. 2).

При оценке уровня функциональной активности по модифицированной шкале Рэнкина выявлено постепенное снижение в процессе лечения среднего балла, что соответствовало умеренным признакам инвалидности у пациентов с ИИ в обеих группах ($p < 0,05$). При этом у пациентов с ИИ, получавших мексидол, достоверное улучшение показателей наблюдалось уже на 5-й день лечения ($p < 0,05$), тогда как у больных ИИ группы сравнения — на 10-й день терапии. У пациентов с ВМК основной группы и группы сравнения улучшение в течение 10 дней оказалось статистически недостоверным, и состояние характеризовалось как выраженное нарушение жизнедеятельности (см. табл. 3).

При анализе динамики уровня повседневной активности по индексу Бартел отмечено достоверное улучшение показателей на фоне лечения мексидолом у пациентов с ИИ при сопоставлении как с исходными данными, так и с группой сравнения уже на 5-й день лечения ($p < 0,05$), положительная динамика продолжала нарастать к 10-му дню терапии ($p < 0,01$). Статистически значимых различий данного показателя у пациентов с ВМК основной группы и группы сравнения на 10-й день лечения не установлено. Результат, достигнутый после завершения исследования, у пациентов с ИИ, получавших мексидол, соответствовал умеренной зависимости в повседневной жизни и возможности дальнейшей реабилитации без ограничений, а у пациентов с ИИ группы сравнения и у больных с ВМК обеих групп — выраженной зависимости в повседневной жизни и возможности дальнейшей реабилитации с посторонним сопровождением (см. табл. 4).

При инфракрасной спектроскопии крови у больных с ВМК установлено исходное увеличение степени поглощения электромагнитных волн в диапазоне частот $3085\text{--}1610\text{ см}^{-1}$, указывающее на присутствие ряда фракций мембранных ФЛ. Оказалось, что у всех пациентов с ВМК в 1-й день заболевания (до начала терапии) при сопоставлении с контрольной группой были достоверно ($p < 0,05\text{--}0,01$) увеличены концентрации атерогенных липидов (2-й канал), недифференцируемого полиморфного макромолекулярного состава сыворотки крови (3-й опорный канал), сочетания СФМ и ФХ (4-й канал). Без значительных изменений оставались комплексы атерогенных липидов с ФЛ (1-й канал), СФМ (5-й канал), метиленовых и метиловых соединений (6-й канал), ФЛ с ЖК (7-й канал), комплекса всех ФЛ, не включающего СФМ (8-й канал), ФХ и ФС (9-й канал). При этом до лечения у всех пациентов с ИИ, наоборот, наблюдалось резкое снижение степени поглощения инфракрасного излучения крови в диапазоне длин волн $3085\text{--}963\text{ см}^{-1}$. У больных с ВМК основной группы на фоне лечения мексидолом к 10-му дню заболевания по сравнению с 1-м днем отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение концент-

рации липидно-фосфолипидных комплексов на 2-м, 3-м и 4-м каналах, тогда как у пациентов с ВМК группы сравнения к 10-му дню заболевания выявлено дальнейшее по сравнению с показателями 1-го дня, и особенно контрольной группы ($p < 0,05\text{--}0,01$), увеличение концентрации как атерогенных липидов, так и ФЛ на указанных каналах. К 10-му дню у пациентов с ИИ в обеих группах происходило резкое увеличение содержания липидно-фосфолипидных комплексов крови по сравнению с таковым в 1-й день заболевания и в контрольной группе ($p < 0,05\text{--}0,01$). Возможно, это связано с тем, что ишемизированная ткань головного мозга нуждается в усиленном притоке ФЛ, что выражается в увеличении их концентрации в сыворотке крови к 10-му дню заболевания. При использовании мексидола этот сдвиг носил менее выраженный характер, по-видимому, в связи с церебропротекторным эффектом препарата, что способствовало выживаемости нейронов пенумбры (табл. 5).

Обсуждение. Таким образом, включение мексидола в комплексную терапию у пожилых пациентов с ИИ и ВМК в остром периоде заболевания привело к более быстрому и выраженному регрессу очагового неврологического дефицита, улучшило повседневную активность и функциональную независимость, что имеет важное значение для последующей реабилитации. Выявленную в ходе исследования большую эффективность мексидола при ИИ, чем при ВМК, вероятно, можно объяснить его фармакологическими свойствами. Острая церебральная ишемия возникает как результат так называемого ишемического каскада. Мексидол, являясь в первую очередь антиоксидантом-антигипоксантом, прерывает его развитие, воздействуя на такие звенья, как оксидантивный стресс и энергодефицит [26, 27].

Выявленные существенные различия степени поглощения электромагнитных волн инфракрасного спектра в остром периоде ИИ и ВМК отражают неодинаковые темп и тяжесть деструкции клеточных элементов вещества головного мозга при этих двух клинических формах ОНМК. Повышение степени поглощения инфракрасного излучения крови у пациентов с ВМК в диапазоне длин волн $3085\text{--}1610\text{ см}^{-1}$ свидетельствует о массивной деструкции ФЛ мембран нервных и глиальных клеток, быстро развивающейся в результате непосредственного повреждающего воздействия изливающейся крови и стремительно нарастающей гипоксии мозга. Повреждение нейрональных мембран приводит к резкому повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера и проникновению фосфолипидных фракций из ткани мозга в кровь, что резко изменяет ее физико-химические и инфракрасно-спектральные характеристики. Снижение степени поглощения электромагнитных волн в диапазоне частот $3085\text{--}963\text{ см}^{-1}$ у пациентов с ИИ объясняется медленным темпом и меньшей выраженностью деструкции клеточных мембран, менее существенным повреждением гематоэнцефалического барьера и меньшим накоплением в крови фракций мембранных ФЛ. Кроме того, в условиях фокальной ишемии мозга низкое содержание фосфолипидных фракций в крови обусловлено избыточным потреблением их тканью мозга в связи с активацией компенсаторных процессов и формированием коллатеральных путей кровотока, т. е. с так называемым феноменом возрастающего приоритетного потребления вещества [30].

У пожилых пациентов с ИИ и ВМК тенденцию к нормализации уровня ряда фосфолипидных фракций нейро-

Таблица 5. Динамика показателей инфракрасной спектроскопии ЛК крови у пациентов основной группы и группы сравнения (% , $M \pm t$)

Канал поглощения	Контрольная группа (n=20)	Основная группа (n=31)				Группа сравнения (n=29)			
		1-й день		10-й день		1-й день		10-й день	
		ИИ (n=19)	ВМК (n=12)	ИИ (n=19)	ВМК (n=12)	ИИ (n=15)	ВМК (n=14)	ИИ (n=15)	ВМК (n=14)
1-й	0	0	0,5±0,01	5,5±0,03	0,9±0,01	0	0,4±0,01	5,5±0,03	0,7±0,01
2-й	7,6±0,05	0,1±0,01##	38,2±0,16##	21,7±0,21***	28,2±0,15*#	0,1±0,01##	37,2±0,15##	29,7±0,21***#	48,6±0,21***#
3-й	25,5±0,16	0,2±0,01##	44,4±0,13#	33,3±0,24**	33,4±0,13*	0,2±0,01##	43,4±0,11#	39,8±0,25***#	54,7±0,28***#
4-й	16,3±0,09	0,4±0,01##	53,0±0,13##	23,6±0,22**	38,4±0,13*#	0,4±0,01##	53,1±0,12##	28,6±0,23***#	65,5±0,2***#
5-й	7,3±0,02	0,1±0,01##	8,1±0,12	10,4±0,12*	7,1±0,12	0,1±0,01##	8,3±0,11	19,4±0,12*#	13,9±0,09
6-й	12,3±0,13	0,1±0,01##	19,6±0,12	13,2±0,12*	14,3±0,13	0,1±0,01##	19,2±0,11	18,2±0,12*	22,7±0,19#
7-й	14,7±0,12	0##	16,1±0,14	16,0±0,2*	15,3±0,13	0##	15,8±0,12	19,0±0,21*	18,5±0,1
8-й	10,9±0,09	0##	12,4±0,14	22,1±0,18*#	11,4±0,14	0##	12,4±0,11	31,1±0,21***##	19,5±0,1
9-й	14,2±0,12	0,2±0,01##	12,5±0,13	24,5±0,16*#	13,8±0,14	0,2±0,01##	12,6±0,11	32,5±0,16*#	15,9±0,19

Примечание. # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$ (достоверные различия показателей по сравнению с контрольной группой здоровых).

нальных мембран (по данным инфракрасной спектроскопии крови) на фоне терапии мексидолом, вероятно, можно рассматривать как доказательство уменьшения дестабилизации клеточных мембран вследствие проявления мембранопротективного действия препарата.

В нашем исследовании мексидол продемонстрировал высокую безопасность: за весь период наблюдения случаев непереносимости препарата и каких-либо НЯ не зафиксировано. Не отмечалось нежелательных взаимодействий с другими препаратами (гипотензивными и антиагрегантами) и клинически значимых изменений показателей артериального давления, частоты сердечных сокращений, температуры тела. Приверженность терапии составила 100%.

Заключение. Таким образом, применение мексидола у пациентов пожилого возраста в остром периоде ИИ и ВМК ассоциируется с более быстрым и выраженным регрессом очагового неврологического дефицита, а также с более высокими показателями повседневной активности и функциональной независимости, что расширяет возможности реабилитации. Включение мексидола в комплексную терапию инсульта, независимо от его типа, у пациентов пожилого возраста стабилизирует ФЛ сыворотки крови на уровне, достаточном для обеспечения адаптивной реакции в условиях оксидативного стресса. Установленные у пациентов в остром периоде ИИ и ВМК различия показателей фосфо- и атерогенных липидов сыворотки крови имеют прогностическое значение, так как соотносятся с типом ОНМК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стаховская ЛВ, Котова СВ, редакторы. Инсульт: руководство для врачей. Москва: МИА; 2013. [Stakhovskaya LV, Kotova SV, editors. *Insult: Rukovodstvo dlya vrachei* [Stroke: a guide for doctors]. Moscow: MIA; 2013].
2. Гусев ЕБ, Коновалов АН, Никифоров АС. Клиническая неврология. Москва: ГЕОТАР-Медиа; 2014. [Gusev EB, Kononov AN, Nikiforov AS. *Klinicheskaya neurologiya* [Clinical neurology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014].
3. Шмонин АА, Панов ИЮ, Симаненкова АВ и др. Эндогенная нейропротекция при ишемии мозга: эритропоэтин, пре- и посткондиционирование. Экспериментальная неврология. 2010;4(3):29-35. [Shmonin AA, Panov IYu, Simanenkov AV, et al. Endogenous neuroprotection in cerebral ischemia: erythropoietin, pre- and postconditioning. *Ekspperimental'naya neurologiya*. 2010; 4(3):29-35. (In Russ.)].
4. Кадыков АС, Шахпаронова НВ. Лечение и реабилитация больных в восстановительном и резидуальном периодах инсульта. Методические рекомендации. Москва: Научный центр неврологии РАМН; 2014. [Kadykov AS, Shakhparonova NV. *Lechenie i rehabilitatsiya bol'nykh v vosstanovitel'nom i rezidual'nom periodakh insul'ta. Metodicheskie rekomendatsii* [Treatment and rehabilitation of patients in the recovery and residual periods of stroke. Methodical recommendations]. Moscow: Nauchnyi tsentr neurologii RAMN; 2014].
5. Стаховская ЛВ, Мешкова КС, Дадашева МН и др. Многоцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование безопасности и эффективности кортексина в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта. Вестник российской военно-медицинской академии. 2012;(1):238-44. [Stakhovskaya LV, Meshkova KS, Dadasheva MN, et al. Multicenter randomized prospective double blind placebo controlled study of safety and efficacy of Cortexin in acute and early recovery period of hemispheric ischemic stroke. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2012;(1):238-44. (In Russ.)].
6. Saver JL, Starkman S, Eckstein M, et al; FAST-MAG Investigators and Coordinators. Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke. *N Engl J Med*. 2015 Feb 5;372(6):528-36. doi: 10.1056/NEJMoa1408827.
7. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457-507. doi: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6.
8. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al; on behalf of the American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association.

- Stroke*. 2018; Mar; 49(3):e46-e110. doi: 10.1161/STR.000000000000158. Epub 2018 Jan 24.
9. Торшин ИЮ, Громова ОА, Сардарян ИС и др. Сравнительный хемореактомный анализ мексидола. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2016;(4):19-30. [Torshin IYu, Gromova OA, Sardaryan IS, et al. Comparative chemoreactome analysis of mexidol. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2016;(4):19-30. (In Russ.)].
10. Пирадов МА, Танащян ММ, Домашенко МА, Максимова МЮ. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях. *Medicamete*. 2016;(1):4-13. [Piradov MA, Tanashyan MM, Domashenko MA, Maksimova MYu. Neuroprotection in cerebrovascular diseases. *Medicamete*. 2016;(1):4-13. (In Russ.)].
11. Хасанова ДР, Гаврилов ИА, Прокофьева ЮВ, Камалов ИР. Опыт внедрения многоуровневой системы оказания медицинской помощи больным с инсультом в Республике Татарстан. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(2):74-9. [Khasanova DR, Gavrilov IA, Prokof'eva YuV, Kamalov IR. Experience of introduction of multilevel system of rendering medical care to patients with stroke in the Republic of Tatarstan. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(2):74-9. (In Russ.)].
12. Стаховская ЛВ, Тютюмова ЕА, Федин АИ. Современные подходы к нейропротективной терапии ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(2):75-80. [Stakhovskaya LV, Tyutyumova EA, Fedin AI. Modern approaches to neuroprotective therapy of ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S. S. Korsakova*. 2017;117(2):75-80. (In Russ.)].
13. Пирадов МА, Танащян ММ, Домашенко МА и др. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015;9(1):41-50. [Piradov MA, Tanashyan MM, Domashenko MA, et al. Neuroprotection in cerebrovascular diseases: the search for life on Mars or promising direction of treatment? Part 1. Acute disorders of cerebral circulation. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii*. 2015;9(1):41-50. (In Russ.)].
14. Новикова ЛБ, Шарифутдинова ЛР, Шарипова КМ. Применение мексидола в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(9):83-5. [Novikova LB, Sharafutdinova LR, Sharapova KM. The use of Mexidol in the acute period of ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(9):83-5. (In Russ.)].
15. Щепанкевич ЛА, Николаев ЮА, Долгова НА. Оптимизация липидснижающей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(2):42-5. [Shchepankevich LA, Nikolaev YuA, Dolgova NA. Optimization of lipid lowering therapy in patients with ischemic stroke and diabetes mellitus of the 2nd type. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(2):42-5. (In Russ.)].
16. Танащян ММ, Лагода ОВ, Антонова КВ. Сосудистые заболевания головного мозга: перспективы патогенетической метаболической гемангиокоррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(9):78-83. [Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV. Vascular diseases of the brain: the perspective of pathogenetic metabolic hemangiocorrection. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(9):78-83. (In Russ.)].
17. Янишевский СН, Цыган НВ, Голохвастов СЮ и др. Современные стратегии защиты при гипоксически-ишемическом повреждении головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(12):78-86. [Yanishhevskii SN, Tsygan NV, Golokhvastov SYu, et al. Modern protection strategies in hypoxic-ischemic brain damage. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(12):78-86. (In Russ.)].
18. Абраменко ЮВ. Оценка клинической эффективности, вазоактивного и метаболического эффектов мексидола у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(11):35-41. [Abramenko YuV. Evaluation of clinical efficacy, vasoactive and metabolic effects of Mexidol in elderly patients with dyscirculatory encephalopathy. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(11):35-41. (In Russ.)].
19. Чуканова ЕИ, Чуканова АС, Мамаев ХИ. Результаты исследования эффективности и безопасности применения мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(2):71-4. [Chukanova EI, Chukanova AS, Mamaev KhI. Results of the study of the efficacy and safety of Mexidol in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(2):71-4. (In Russ.)].
20. Антипенко ЕА, Дерюгина АВ, Густов АВ. Системное стресслимитирующее действие мексидола при хронической ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(4):28-31. [Antipenko EA, Deryugina AV, Gustov AV. Systemic stress limiting effect of Mexidol in chronic cerebral ischemia. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(4):28-31. (In Russ.)].
21. Живолупов СА, Самарцев ИН, Иванов КВ. Эволюция оптимизации лечения инсультов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(8):49-58. [Zhivolupov SA, Samartsev IN, Ivanova KV. Evolution of optimization of stroke treatment. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(8):49-58. (In Russ.)].
22. Чефранова ЖЮ, Макотрова ТА, Удачин ВА, Колединцев ЕВ. Оценка эффективности применения мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(4):49-52. [Chefranova ZhYu, Makotrova TA, Udachin VA, Koledintsev EV. Evaluation of the effectiveness of Mexidol in combination with thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(4):49-52. (In Russ.)].
23. Одинак ММ, Янишевский СН, Цыган НВ и др. Применение сукцинатов для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемической полутени у пациентов с инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(12):12-7. [Odinak MM, Yanishhevskii SN, Tsygan NV, et al. Application of succinate to correct metabolic disorders in the area of ischemic penumbra in patients with stroke. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(12):12-7. (In Russ.)].
24. Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ, Нарцисов ЯР и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106(18):47-54. [Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Nartsissov YaR, et al. Randomized double blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of Mexidol in the complex treatment of ischemic stroke in the acute period. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(18):47-54. (In Russ.)].
25. Стаховская ЛВ, Шамалов НА, Хасанова ДР и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем субинфарктном периодах полусферного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3):55-65. [Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, et al. The results of a randomized double-blind multicenter, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy and safety of Mexidol during long-term sequential therapy in patients in the acute and early recovery periods of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(3):55-65. (In Russ.)].

26. Воронина ТА. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике. Русский медицинский журнал. 2016;24(7):434-8. [Voronina TA. Pioneer of antioxidant neuroprotection. 20 years in clinical practice. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2016;24(7):434-8. (In Russ.)].
27. Федин АИ. Клинические аспекты патогенетической терапии ишемии головного мозга. Минимизация негативного прогноза. Москва: АСТ; 2016. [Fedin AI. *Klinicheskie aspekty patogeneticheskoi terapii ishemii golovno-go mozga. Minimizatsiya negativnogo prognoza* [Clinical aspects of pathogenetic therapy of cerebral ischemia. Minimization of negative prognosis]. Moscow: AST; 2016].
28. Шмидт ЕВ. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1985;85(9):1281-8. [Shmidt EV. Classification of vascular lesions of the brain and spinal cord. *Zhurnal nevropatologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 1985;85(9):1281-8. (In Russ.)].
29. Ермолова СН, Шпак ЛВ, Зубарева ГМ. Влияние мексидола на изменения липидно-фосфолипидного профиля и водного компонента сыворотки крови при остром коронарном синдроме. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2015;(6):58-66. [Ermolova SN, Shpak LV, Zubareva GM. Effect of Mexidol on changes in lipid-phospholipid profile and water component of blood serum in acute coronary syndrome. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2015;(6):58-66. (In Russ.)].
30. Соловьева ЭЮ, Фаррахова КИ, Карнеев АН, Чипова ДТ. Роль фосфолипидов при ишемическом повреждении мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(1):104-12. [Solov'eva EYu, Farrakhova KI, Karneev AN, Chipova DT. The role of phospholipids in ischemic brain damage. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(1):104-12. (In Russ.)].

Поступила 16.04.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование поддержано ООО «Векторфарм». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат



МЕКСИДОЛ® ФОРТЕ 250 КОГДА НЕОБХОДИМА ГРОМКАЯ ПОБЕДА

-  Референтный (оригинальный) препарат³
-  Противоишемическое действие, антигипоксанта́ный и антиоксидантны́й эффекты^{4,5}
-  Максимальное количество показаний в инструкции по медицинскому применению (для соответствующих лекарственных форм препаратов с группировочным наименованием «этилметилгидроксипиридина сукцинат») ^{6,8,9}
-  Инъекционная и таблетированная лекарственные формы, возможность последовательной терапии ^{7,8,9}
-  Возможность использования максимальной суточной дозировки при парентеральном введении и приеме *per os* ^{6,8,9}



1. Награда Russian Pharma Awards 2014 за достижения в области фармации. 1 место в номинации «Препарат выбора при лечении ишемических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга». 2. Премия Молекула жизни® за достижения в области фармации в номинации Препарат года, 2016 г. Учредитель премии: Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ). 3. Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», от 12 апреля 2010 г; письмо №7375 ФГБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения РФ от 08.05.2018 г. 4. Погорельский В.Е., Арлыт А.В., Гаевый М.Д. с соавт. Экспериментальная и клиническая фармакология, 1999, Том 62, №5, стр.15-17. 5. Нечипуренко Н.И., Василевская Н.А. с соавт. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006, Приложение 1. 6. Инструкция по медицинскому применению препаратов с группировочным наименованием: этилметилгидроксипиридина сукцинат. Источник информации: Государственный реестр лекарственных средств, www.grls.rosminzdrav.ru, на 30.05.2017 г. 7. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В. с соавт. Журнал неврологии и психиатрии, 2017; 3 (2):55-64. 8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол®, раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл Р N002161/01 от 14.03.2008 г., дата переформлирования 29.08.2017 г. 9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг ЛСР-002063/07 от 09.08.2007 г., дата переформлирования 08.12.2015 г.

Рег. №: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг - ЛП-004831 от 26.04.2018 г.

Рег. №: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг - ЛСР-002063/07 от 09.08.2007 г., дата переформлирования 08.12.2015 г.

Рег. №: раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл - Р N002161/01 от 14.03.2008 г., дата переформлирования 29.08.2017 г.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

ООО «ВекторФарм», 119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 3, пом/ч. XXXIV пом 3, тел: +7 (495) 626-47-50.

ООО «ВЕКТОРФАРМ»
дистрибьютор лекарственных препаратов
ООО «НПК «ФАРМАСОФТ»

