

Безопасность Мексидола® (этилметилгидроксипиридина сукцината) у взрослых пациентов разных возрастных групп

Ушкалова Е.А.¹, Зырянов С.К.^{1,2}, Бутранова О.И.¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

¹Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

²Россия, 127015, Москва, ул. Писцовая, 10

Для снижения риска развития нежелательных явлений и повышения приверженности пожилых пациентов лечению рекомендуется максимально ограничивать общее число назначаемых им лекарственных средств (ЛС), по возможности используя одно ЛС для лечения двух или большего числа патологий. К ЛС, отвечающим критериям применения у пожилых пациентов и/или пациентов с коморбидностью, относится оригинальный российский препарат Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат), обладающий мультимодальным механизмом действия и оказывающий множественные фармакологические эффекты.

С целью изучения безопасности Мексидола в сравнении с плацебо у пациентов с хронической ишемией мозга разных возрастных групп проведен апостериорный анализ международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования МЕМО с адаптивным дизайном по оценке эффективности и безопасности последовательной терапии препаратами Мексидол® раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл (ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия) и Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг (ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия) у пациентов с хронической ишемией мозга с участием 318 пациентов в возрасте от 40 до 90 лет.

Продemonстрирована сопоставимая безопасность и переносимость Мексидола лицами среднего и пожилого возраста с хронической ишемией мозга, включая пациентов старше 75 лет.

Ключевые слова: взрослые пациенты разных возрастных групп; пожилые; исследование МЕМО; Мексидол®; Мексидол® ФОРТЕ 250; этилметилгидроксипиридина сукцинат; безопасность.

Контакты: Елена Андреевна Ушкалова; eushk@yandex.ru

Для ссылки: Ушкалова ЕА, Зырянов СК, Бутранова ОИ. Безопасность Мексидола® (этилметилгидроксипиридина сукцината) у взрослых пациентов разных возрастных групп. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(5):77–82. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-77-82

Safety of Mexidol® (ethylmethylhydroxypyridine succinate) in adult patients of different age groups

Ushkalova E.A.¹, Zyryanov S.K.^{1,2}, Butranova O.I.¹

¹RUDN University, Moscow; ²City Clinical Hospital No. 24, Department of Healthcare of Moscow, Moscow

¹8, Miklukho-Maclay St., Moscow 117198, Russia; ²10, Pitsovaya St., Moscow 127015, Russia

To reduce the risk of developing adverse events (AEs) and increase the adherence of elderly patients to treatment, it is recommended to limit maximally the total number of prescribed drugs (DR), using one drug for the treatment of two or more pathologies if possible. The drugs that meet the criteria for use in elderly patients and / or patients with comorbidity include the original Russian drug Mexidol® (ethylmethylhydroxypyridine succinate), which has a multimodal mechanism of action and has multiple pharmacological effects. In order to study the safety of Mexidol in comparison with placebo in different age groups of patients with chronic cerebral ischemia, a post hoc analysis of the international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled MEMO study with an adaptive design was carried out, which assessed the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol®, a solution for intravenous and intramuscular injection, 50 mg/ml (NPK PHARMASOFT, Russia) and Mexidol® FORTE 250 film-coated tablets, 250 mg (NPK PHARMASOFT, Russia) in patients with chronic cerebral ischemia. The study involved 318 patients aged from 40 to 90 years.

Comparable safety and tolerability of Mexidol was demonstrated in middle-aged and elderly people with chronic cerebral ischemia, including patients over 75 years of age.

Keywords: adult patients of different age groups; elderly; MEMO research; Mexidol®; Mexidol® FORTE 250; ethylmethylhydroxypyridine succinate; safety.

Contact: Elena Andreevna Ushkalova; eushk@yandex.ru

For reference: Ushkalova EA, Zyryanov SK, Butranova OI. Safety of Mexidol® (ethylmethylhydroxypyridine succinate) in adult patients of different age groups. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(5):77–82. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-77-82

Население мира стареет с беспрецедентной скоростью. Доля лиц пожилого возраста ежегодно увеличивается на 2% [1]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), число лиц в возрасте старше 65 лет увеличится с 71 млн в 2010 г. до 524 млн (8% глобального населения) в 2030 г. и почти до 15 млрд (16%) в 2050 г. [2]. При этом самой быстро растущей группой населения в экономически развитых странах, включая Россию, являются лица 80 лет и старше [3].

Возрастные физиологические особенности приводят к изменению фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств (ЛС) и обуславливают более высокую уязвимость пожилых пациентов в отношении нежелательных реакций (НР) в целом, а также в том, что касается специфических побочных эффектов, представляющих особую опасность для пожилых, например антихолинергических эффектов, ортостатической гипотензии, падений и переломов [4, 5]. В связи с этим многие ЛС рассматриваются как потенциально не подходящие для применения у пожилых пациентов [6, 7].

Помимо возрастных изменений фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, развитию НР у пожилых способствуют и сопутствующие хронические заболевания, среди которых лидируют сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет, инсульты, деменции и рак [5]. Коморбидность, с одной стороны, вызывает необходимость назначения дополнительных ЛС для ее лечения, являясь основной причиной полипрагмазии и связанного с нею высокого риска клинически значимых лекарственных взаимодействий, а с другой — усугубляет возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики ЛС. Например, возрастное снижение функции центральной нервной системы, особенно в сочетании с неврологической и/или психической коморбидностью, способствует усилению ответа на психоактивные препараты у пожилых и развитию их побочных эффектов, таких как сонливость, когнитивные расстройства и спутанность сознания [5, 8].

НР встречаются у 35% амбулаторных и 44% госпитализированных пожилых пациентов и являются причиной 10–23,6% посещений ими отделений неотложной помощи или госпитализаций [9–12]. Риск развития НР у лиц в возрасте 65 лет и старше в 4 раза превышает таковой у взрослого населения в целом [13], а фатальные НР встречаются у пожилых примерно в 10 раз чаще, чем у лиц более молодого возраста [14]. Поскольку возрастные изменения органов и тканей, а также коморбидность прогрессируют по мере старения, распространенность НР наиболее высока у пациентов старческого возраста [4].

К самым мощным факторам риска развития НР у пожилых также относится число одновременно назначаемых ЛС [15–17]. У пациентов, одновременно принимающих два препарата, риск развития НР составляет 13%, при приеме пяти ЛС он повышается до 58%, семи и более — до 82% [18]. Кроме того, существует значимая связь между увеличением количества принимаемых ЛС и риском развития старческой астении [19–21], а у пациентов в возрасте 70 лет и старше с исходной старческой астенией добавление каждого нового препарата ассоциируется с повышением риска перехода от стабильного состояния к смерти на 22% [22].

Согласно результатам метаанализа, полипрагмазия является основным фактором, способствующим развитию астении, а сокращение числа ЛС, принимаемых пациентом, может быть важной стратегией, направленной на предотвращение и устранение старческой астении [19]. Кроме то-

го, старческой астении могут способствовать и неадекватные лекарственные назначения [23]. В связи с этим к факторам риска развития астении также относятся сложные режимы фармакотерапии, рекомендуемые в руководствах по лечению различных патологий и основанные на данных, полученных в исследованиях с участием пациентов более молодого возраста без сопутствующих заболеваний. У пожилых пациентов с уже имеющейся астенией и полиморбидностью эти режимы могут приводить к значительному ухудшению качества жизни без положительного влияния на ее продолжительность [4, 24]. Кроме того, полипрагмазия и сложные режимы терапии ассоциируются с ухудшением приверженности пациентов лечению и, как следствие, снижению его эффективности [5, 25, 26].

Полипрагмазия является фактором риска развития делирия — распространенного и потенциально предотвратимого синдрома у пациентов пожилого возраста, ассоциирующегося с 25–33% смертностью [27]. Она также может повышать риск развития у пожилых дисфункции почек путем увеличения нагрузки на них, обусловленной необходимостью одновременно выводить несколько ЛС и их метаболитов [28]. В свою очередь, побочные эффекты ЛС и неблагоприятные последствия лекарственных взаимодействий часто требуют назначения новых ЛС для их коррекции, что влечет за собой каскад назначений и повышение риска развития новых НР [29].

Неэффективность терапии и развитие НР приводят к существенным дополнительным экономическим затратам, вызванным необходимостью проведения новых диагностических исследований и терапевтических вмешательств, в том числе в условиях стационара [5].

С целью снижения риска развития НР и повышения приверженности пожилых пациентов лечению рекомендуется максимально ограничивать общее число назначаемых им ЛС и упрощать режимы фармакотерапии, по возможности используя одно ЛС для лечения двух или большего числа патологических состояний [30, 31]. При этом не обязательно следовать рекомендациям, содержащимся в национальных и международных руководствах по терапии определенных заболеваний, если там отсутствует специальный раздел по лечению лиц пожилого возраста.

К ЛС, отвечающим критериям применения у пожилых пациентов и/или пациентов с коморбидностью, относится оригинальный российский препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат, более известный под торговым наименованием Мексидол®. Препарат обладает мультимодальным механизмом действия и оказывает антигипоксическое, антиоксидантное, мембранопротекторное, ноотропное, противосудорожное и анксиолитическое действие, повышает устойчивость организма к стрессу, обладает антиатерогенными и сахароснижающими свойствами, нормализует метаболические процессы в зоне ишемии, улучшает когнитивные функции и способствует сохранению ганглиозных клеток сетчатки и волокон зрительного нерва при прогрессирующей невропатии, улучшает функциональную активность сетчатки и зрительного нерва, увеличивая остроту зрения [32–35]. При этом он не оказывает седативное, стимулирующее или миорелаксирующее действие и имеет хороший профиль безопасности [36]. Благоприятные центральные эффекты Мексидола и увеличение под его влиянием адаптационных резервов организма способствуют повышению эффективности

и снижению побочных эффектов антидепрессантов, бензодиазепинов и других психотропных ЛС [37, 38], способных вызывать у пожилых серьезные НР, включая повышенный риск падений и связанных с ними переломов [39].

Мексидол хорошо изучен в экспериментальных и клинических, в том числе в двойных слепых рандомизированных, исследованиях, продемонстрировавших его эффективность, безопасность и хорошую переносимость пациентами, включая лиц пожилого возраста [40, 41]. Более того, Мексидол является одним из немногих ЛС, безопасность которого изучалась у «самых пожилых» пациентов (старше 75 лет) в сравнении с «более молодыми» пожилыми (старше 60 лет) и лицами среднего возраста (40–60 лет) в рамках апостериорного анализа международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования MEMO [42].

Дизайн и основные результаты исследования MEMO

Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с адаптивным дизайном по оценке эффективности и безопасности последовательной терапии препаратами Мексидол® раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл (ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия) и Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг (ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия) у пациентов с хронической ишемией мозга (MEMO) проводилось в 15 клинических центрах Российской Федерации и Республики Узбекистан. Участниками исследования были 318 пациентов с хронической ишемией головного мозга в возрасте от 40 до 90 лет, рандомизированные в две группы. Пациенты основной группы получали Мексидол® внутривенно 500 мг один раз в сутки на протяжении 14 сут, далее Мексидол® ФОРТЕ 250 внутрь по 250 мг три раза в сутки в течение последующих 60 сут (группа М+МФ), пациенты контрольной группы получали плацебо (ПЛ) в аналогичном режиме. Схема исследования включала шесть визитов: 0-й (период скрининга не более 7 дней), 1-й (начало парентеральной терапии), 2-й (завершение парентеральной терапии), 3-й (телефонный контакт), 4-й (завершение первого месяца таблетированной терапии), 5-й (завершающий визит).

В исследовании было продемонстрировано преимущество Мексидола перед ПЛ по первичному критерию эффективности [среднее значение изменения балла по Монреальской когнитивной шкале (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест)] и по вторичным конечным точкам [тест замены цифровых символов, шкала оценки астении MFI-20, шкала тревоги Бека, опросник Вейна, шкала Тинетти, опросник SF-36 (психологический компонент здоровья), шкала CGI (шкала общего клинического впечатления)] [36].

Также был установлен сопоставимый профиль безопасности Мексидола и ПЛ. В основной группе было зарегистрировано 19 нежелательных явлений (НЯ) у 15 (9,43%) пациентов, в контрольной — 34 НЯ у 21 пациента (13,21%). Частота НЯ статистически значимо не различалась между группами сравнения ($p=0,288$). Результаты лабораторных анализов и физикального обследования также свидетельствовали об отсутствии значимых различий между группами сравнения [36].

После опубликования основных результатов исследования был проведен апостериорный анализ показателей

безопасности препарата в различных группах, в том числе у пациентов разных возрастных групп.

Анализ безопасности Мексидола у пациентов разных возрастных групп

В анализ безопасности были включены три возрастные группы пациентов: 1) 40–60 лет ($n=163$); 2) 61–75 лет ($n=142$) и 3) 76–90 лет ($n=13$).

В группе пациентов 40–60 лет (см. таблицу) было зарегистрировано 24 НЯ (семь в основной группе и 17 — в контрольной), ни одно из которых не соответствовало критериям серьезности. Различия между препаратами по частоте выявления НЯ статистически незначимы ($p=0,234$).

Относительный риск возникновения НЯ в группе М+МФ по сравнению с группой ПЛ составил 0,69; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,37–1,27. Указанный доверительный интервал содержит единицу, что указывает на отсутствие статистически значимых различий между сравниваемыми группами по данному показателю.

Все зарегистрированные НЯ у пациентов 40–60 лет были легкой или умеренной степени тяжести; 7 (100%) НЯ в основной группе и 11 НЯ (64,71%) в группе ПЛ соответствовали легкой степени тяжести. Различия между группами по степени тяжести оказались статистически незначимыми ($p=0,069$).

Причинно-следственная связь НЯ с препаратом наблюдалась у 5 (71,43%) пациентов в основной группе и у 4 (23,53%) — в группе ПЛ ($p=0,028$), т. е. эти НЯ в соответствии с определением ВОЗ относились к разряду нежелательных реакций (НР), однако степень связи с приемом препарата варьировала. Определенная связь наблюдалась в 40% (2/5) случаев в группе М+МФ и не была выявлена в группе ПЛ. Вероятная связь с приемом препарата наблюдалась в 60% (3/5) случаев в основной группе и в 50% (2/4) случаев в группе ПЛ. Возможная связь была определена в 50% (2/4) случаев в группе ПЛ. Различия между группами по степени связи с приемом препарата оказались статистически незначимыми ($p=0,126$). Исходом в основной группе в 100% случаев было выздоровление / разрешение НЯ, причем шести из семи пациентов для этого не понадобилось никаких дополнительных вмешательств. Исходом в группе ПЛ в 58,82% случаев явилось выздоровление/разрешение НЯ (см. таблицу).

В группе пациентов 61–75 лет было зарегистрировано 29 НЯ (12 НЯ в основной группе и 17 — в контрольной), ни одно из которых не было серьезным (см. таблицу). Относительный риск возникновения НЯ в группе М+МФ по сравнению с ПЛ составил 0,97 (95% ДИ 0,58–1,63), статистически значимых различий между сравниваемыми группами по данному показателю не выявлено. Все НЯ, зарегистрированные в данной возрастной группе, были легкой степени тяжести. Причинно-следственная связь НЯ с приемом препарата была выявлена в девяти случаях в каждой группе. Различия между группами по данной характеристике НЯ являются статистически незначимыми ($p=0,273$). Определенная связь с приемом препарата наблюдалась в 33,33% (3/9) случаев в группе М+МФ и в 44,44% (4/9) случаев в группе ПЛ. В основной группе в 22,22% (2/9) случаев наблюдалась вероятная связь с приемом препарата и в 22,22% (2/9) случаев наблюдалась возможная связь. Сомнительная связь выявлена в 22,22% (2/9) случаев в группе М+МФ и в 55,56% (5/9) случаев в группе ПЛ. Различия между группами по степени связи с приемом препарата были статистически незначимы ($p=0,143$).

Сравнение безопасности комбинации Мексидол® + Мексидол® ФОРТЕ 250 с плацебо в возрастных категориях 40–60 и 61–75 лет

Safety comparison of Mexidol® and Mexidol® FORTE 250 with placebo in the age groups 40–60 years and 61–75 years

Показатель безопасности	Возрастные категории					
	М+МФ	40–60 лет ПЛ	р	М+МФ	61–75 лет ПЛ	р
Число пациентов с НЯ, n (%)	7 (8,75)	13 (15,66)	0,234*	8 (10,96)	8 (11,59)	0,905*
Серьезные НР	0	0		0	0	
Тяжесть НЯ, n (%): легкие умеренной тяжести	7 (100)	11 (64,71) 6 (35,3)		12 (100)	17 (100)	
Предпринятые действия, n (%): действий не требуется (продолжение исследования согласно протоколу) назначение лечения для коррекции НЯ отмена препарата	6 (85,71) — —	10 (58,82) — —	0,303	7 (58,33) 3 (25) 2 (16,67)	14 (82,35) 3 (17,65) 0	0,167**
Исход НЯ, n (%): выздоровление / разрешение НЯ улучшение состояния стабилизация состояния неизвестен	7 (100) 0 0 0	10 (58,82) 3 (17,65) 1 (5,88) 3 (17,65)	0,314**	9 (75) 3 (25) 0 0	11 (64,71) 3 (23,53) 1 (5,88) 1 (5,88)	0,676**
Число НР, n (%)***	5 (71,43)	4 (23,53)	0,028**	9 (75)	9 (52,94)	0,273*

Примечания. * – точный критерий Фишера; ** – критерий χ^2 Пирсона; *** – НР (нежелательная реакция) – это НЯ, для которого выявлена причинно-следственная связь с приемом препарата.

Исходом НЯ было выздоровление / разрешение НЯ в основной группе в 75% случаев, а в группе ПЛ – в 64,71%. Различия между группами по исходу НЯ статистически незначимы ($p=0,676$).

При этом более чем в половине (58,33%) случаев в основной группе дополнительных вмешательств не понадобилось, в четверти (25%) случаев возникла необходимость в назначении дополнительного лечения для коррекции НЯ, а в двух случаях (16,67%) исследуемый препарат пришлось отменить. В группе ПЛ выздоровление наблюдалось в 11 случаях (64,71%), дополнительное лечение было необходимым в трех случаях (17,65%).

Результаты статистического анализа продемонстрировали отсутствие значимых различий по основным показателям безопасности между основной и контрольной группами у пациентов 40–60 и 61–75 лет, что свидетельствует о сопоставимом профиле безопасности комбинации Мексидол® + Мексидол® ФОРТЕ 250 и ПЛ у пациентов как среднего, так и пожилого возраста (см. таблицу).

В группе пациентов 76–90 лет не зарегистрировано ни одного НЯ в группе М+МФ и в группе ПЛ, что свидетельствует о хорошей переносимости Мексидола и «самыми пожилыми» пациентами.

У пациентов всех трех возрастных групп не выявлено статистически значимых различий между основной и контрольной группами в отношении частоты отклонений от нормы показателей жизненно-важных функций, таких как систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений, температура тела, показатели общего и биохимического анализа крови и общего анализа мочи.

Таким образом, был доказан сходный характер профилей безопасности препаратов Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 (этилметилгидроксипиридина сукцинат) и ПЛ для пациентов разных возрастных групп.

Заключение

Результаты исследования МЕМО и других исследований свидетельствуют о том, что Мексидол является безопасным и хорошо переносимым препаратом, в том числе пожилыми пациентами. В исследовании МЕМО была впервые продемонстрирована сопоставимая безопасность и переносимость Мексидола лицами среднего и пожилого возраста с хронической ишемией мозга, включая пациентов старше 75 лет. В условиях быстрого старения населения и роста числа пожилых пациентов с коморбидностью Мексидол представляется перспективным препаратом, позволяющим уменьшить полипрагмазию, повысить приверженность лечению и снизить риск развития опасных, в том числе угрожающих жизни, побочных эффектов и последствий лекарственных взаимодействий. В основе этого лежат следующие факторы:

- многообразие механизмов действия и фармакологических эффектов, подтвержденных в экспериментальных и клинических исследованиях;
- хороший профиль безопасности, подтвержденный в клинических исследованиях и опытом многолетнего широкого применения в реальной медицинской практике;
- сопоставимая безопасность у взрослых пациентов разных возрастных групп, включая «самых пожилых»;

- благоприятное влияние на ЦНС, позволяющее избежать или ограничить применение психотропных препаратов, способных вызывать серьезные НР у лиц пожилого возраста;

- низкий риск лекарственных взаимодействий;
- благоприятное влияние на качество жизни пациентов, продемонстрированное у пациентов с различной патологией [38–41].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Divo MJ, Martinez CH, Mannino DM. Ageing and the epidemiology of multimorbidity. *Eur Respir J*. 2014 Oct;44(4):1055-68. doi: 10.1183/09031936.00059814
2. Global Health and Aging. Available from: http://www.who.int/ageing/publications/global_health.pdf
3. Dobriansky PJ, Suzman RM, Hodes RJ. Why population aging matters: A global perspective. National Institute on Aging, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services, US Department of State. 2007. Available from: <https://www.nia.nih.gov/sites/default/files/2017-06/WPAM.pdf>
4. Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations – the elderly. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Oct;80(4):796-807. doi: 10.1111/bcp.12596. Epub 2015 May 22.
5. Gomes D, Gomes ER, Ribeiro-Vaz I, et al. Pharmacovigilance in Older Adults. In: New Insights into the Future of Pharmacoevidence and Drug Safety. June 2021. doi: 10.5772/intechopen.98665. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/77345>
6. American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel 2019. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Apr;67(4):674-94. doi: 10.1111/jgs.15767. Epub 2019 Jan 29.
7. O'Mahony D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: origin and progress. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020 Jan;13(1):15-22. doi: 10.1080/17512433.2020.1697676. Epub 2019 Nov 30.
8. Corsonello A, Pedone C, Incalzi R. Age-Related Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Changes and Related Risk of Adverse Drug Reactions. *Curr Med Chem*. 2010 Jan;17(6):571-84.
9. Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clin Geriatr Med*. 2012 May;28(2):173-86. doi: 10.1016/j.cger.2012.01.002
10. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Jun;73(6):759-70. doi: 10.1007/s00228-017-2225-3
11. Manneke CK, Derckx FH, de Ridder MA, et al. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing*. 2000 Jan;29(1):35-9. doi: 10.1093/ageing/29.1.35
12. Schmiedl S, Rottenkolber M, Szymanski J, et al; German Net of Regional Pharmacovigilance Centers (NRPC). Preventable ADRs leading to hospitalization - results of a long-term prospective safety study with 6,427 ADR cases focusing on elderly patients. *Expert Opin Drug Saf*. 2018 Feb;17(2):125-37. doi: 10.1080/14740338.2018.1415322
13. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002 Apr;24(2):46-54. doi: 10.1023/a:1015570104121
14. Patel PB, Patel TK. Mortality among patients due to adverse drug reactions that occur following hospitalisation: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019 Sep;75(9):1293-307. doi: 10.1007/s00228-019-02702-4
15. Saedder EA, Lisby M, Nielsen LP, et al. Number of drugs most frequently found to be independent risk factors for serious adverse reactions: a systematic literature review. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Oct;80(4):808-17. doi: 10.1111/bcp.12600
16. Mahlknecht A, Wiedermann CJ, Sandri M, et al. Expert-based medication reviews to reduce polypharmacy in older patients in primary care: a northern-Italian cluster-randomised controlled trial. *BMC Geriatr*. 2021 Nov 23;21(1):659. doi: 10.1186/s12877-021-02612-0
17. Lau EY, Wojt I, Jeon YH, et al. Prevalence and Risk Factors for Drug-Related Problems in People With Dementia Living in the Community: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2022 Jun;23(6):980-91.e10. doi: 10.1016/j.jamda.2022.01.083
18. Lavan AH, Gallagher P. Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. *Ther Adv Drug Saf*. 2016 Feb;7(1):11-22. doi: 10.1177/2042098615615472
19. Gutierrez-Valencia M, Izquierdo M, Cesari M, et al. The relationship between frailty and polypharmacy in older people: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(7):1432-44. doi: 10.1111/bcp.13590
20. Lee GB, Etherton-Beer C, Hosking SM, et al. The patterns and implications of potentially suboptimal medicine regimens among older adults: a narrative review. *Ther Adv Drug Saf*. 2022 Jul 4;13:20420986221100117. doi: 10.1177/20420986221100117
21. Kurczewska-Michalak M, Lewek P, Jankowska-Polanska B, et al. Polypharmacy Management in the Older Adults: A Scoping Review of Available Interventions. *Front Pharmacol*. 2021 Nov 26;12:734045. doi: 10.3389/fphar.2021.734045
22. Jansen KM, Bell JS, Hilmer SN, et al. Effects of Changes in Number of Medications and Drug Burden Index Exposure on Transitions Between Frailty States and Death: The Concord Health and Ageing in Men Project Cohort Study. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Jan;64(1):89-95. doi: 10.1111/jgs.13877
23. Randles MA, O'Mahony D, Gallagher PF. Frailty and Potentially Inappropriate Prescribing in Older People with Polypharmacy: A Bi-Directional Relationship? *Drugs Aging*. 2022 Jun 29. doi: 10.1007/s40266-022-00952-z
24. Sergi G, De Rui M, Sarti S, Manzato E. Polypharmacy in the elderly: can comprehensive geriatric assessment reduce inappropriate medication use? *Drugs Aging*. 2011 Jul 1;28(7):509-18. doi: 10.2165/11592010-000000000-00000
25. Christopher C, Kc B, Shrestha S, et al. Medication use problems among older adults at a primary care: A narrative of literature review. *Aging Med (Milton)*. 2022 Mar 15;5(2):126-37. doi: 10.1002/agm2.12203. eCollection 2022 Jun.
26. Ulley J, Harrop D, Ali A, et al. Deprescribing interventions and their impact on medication adherence in community-dwelling older adults with polypharmacy: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2019 Jan 18;19(1):15. doi: 10.1186/s12877-019-1031-4
27. Varallo R, de Oliveira AM, Zanetti ACB, et al. Drug-Induced Delirium among Older People. In: New Insights into the Future of Pharmacoevidence and Drug Safety. Jun 2021. doi: 10.5772/intechopen.95470. Available from: https://www.researchgate.net/publication/348476692_Drug-Induced_Delirium_among_Older_People
28. Kang H, Hong SH. Risk of Kidney Dysfunction from Polypharmacy among Older Patients: A Nested Case-Control Study of the South Korean Senior Cohort. *Sci Rep*. 2019 Jul 18;9(1):10440. doi: 10.1038/s41598-019-46849-7
29. Rochon PA, Gurwitz JH. The prescribing cascade revisited. *Lancet*. 2017 May 6;389(10081):1778-80. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31188-1
30. Turnheim K. Drug therapy in the elderly. *Exp Gerontol*. 2004;39:1731-8. doi: 10.1016/j.exger.2004.05.011
31. Huisman-Baron M, van der Veen L, Jansen PA, et al. Criteria for drug selection in frail elderly persons. *Drugs Aging*. 2011 May 1;28(5):391-402. doi: 10.2165/11587200-000000000-00000

32. Воронина ТА. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(12):86-90.
[Voronina TA. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(12):86-90 (In Russ.)].
33. Воронина ТА. Геропротективные эффекты этилметилгидроксипиридина сукцината в экспериментальном исследовании. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(4):81-7. doi: 10.17116/jnevro202012004181
[Voronina TA. Geroprotective effects of ethyl-methylhydroxypyridine succinate in an experimental study. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(4):81-7. doi: 10.17116/jnevro202012004181 (In Russ.)].
34. Громова ОА, Торшин ИЮ, Федотова ЛЭ, Громов АН. Хемореактивный анализ сукцината этилметилгидроксипиридина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(3):53-60. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-53-60
[Gromova OA, Torshin IYu, Fedotova LE, Gromov AN. Chemoreactive analysis of ethyl-methylhydroxypyridine succinate. *Neurologiya, neuropsychiatriya, psychosomatics*. 2016;8(3):53-60. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-53-60 (In Russ.)].
35. Елисеева ЛН, Карташова СВ. Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии когнитивных нарушений у коморбидных пациентов с патологией суставов на фоне артериальной гипертензии и ИБС. *Терапия*. 2020;(6):202-11. doi: 10.18565/therapy.2020.6.202-211
[Yeliseyeva LN, Kartashova SV. Mexidol® and Mexidol® forte 250 in consecutive therapy of cognitive disorders in comorbid patients with joint pathology on the background of arterial hypertension and ischemic heart disease. *Terapiya*. 2020;(6):202-11. doi: 10.18565/therapy.2020.6.202-211 (In Russ.)].
36. Федин АИ, Захаров ВВ, Танашян ММ и др. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):7-16. doi: 10.17116/jnevro20211211117
[Fedin AI, Zakharov VV, Tanashyan MM, et al. Results of an international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO). *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(11):7-16. doi: 10.17116/jnevro20211211117 (In Russ.)].
37. Царегородцева СА, Бондаренко МЮ, Вахрамеева ЕВ, Азин АЛ. Мексидол в комплексной терапии посттравматических стрессовых расстройств. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;(1):148-51.
[Tsaregorodtseva SA, Bondarenko MYu, Vakhrameeva EV, Azin AL. Mexidol in the complex therapy of post-traumatic stress disorders. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2006;(1):148-51 (In Russ.)].
38. Громова ОА, Торшин ИЮ, Стаховская ЛВ и др. Опыт применения мексидола в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(10):97-107. doi: 10.17116/jnevro201811810197
[Gromova OA, Torshin IYu, Stakhovskaya LV, et al. Experience with mexidol in neurological practice. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(10):97-107. doi: 10.17116/jnevro201811810197 (In Russ.)].
39. Hill KD, Wee R. Psychotropic drug-induced falls in older people: a review of interventions aimed at reducing the problem. *Drugs Aging*. 2012 Jan 1;29(1):15-30. doi: 10.2165/11598420-000000000-00000
40. Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ, Нарциссов ЯР и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Инсульт*. 2006;18:47-54.
[Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Nartsissov YaR, et al. The randomized double-blind placebo-controlled study of efficacy and safety of mexidol in the complex therapy of ischemic stroke in the acute period. *Insul't*. 2006;18:47-54 (In Russ.)].
41. 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 восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск*. 2017;117(3):55-65. doi: 10.17116/jnevro20171173255-65
[Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, et al. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(3):55-65. doi: 10.17116/jnevro20171173255-65 (In Russ.)].
42. Толкачева ВВ, Казахмедов ЭР, Кобалава ЖД и др. Влияние Мексидола на качество жизни и функциональный статус пациентов с хронической ишемией головного мозга и хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;14:80-9. doi: 10.17116/kardio20211401180
[Tolkacheva VV, Kazakhmedov ER, Kobalava ZHD, et al. Effect of Mexidol on the quality of life and functional status of patients with chronic cerebral ischemia and chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *Kardiologiya i serdечно-sosudistaya khirurgiya*. 2021;14(1):80-9. doi: 10.17116/kardio20211401180 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.08.2022/02.10.2022/06.10.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Векторфарм». 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.

This article has been supported by Vectorpharm. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Ушкалова Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-4165-1726>

Зырянов С.К. <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

Бутранова О.И. <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>