

Возможности мультимодальной нейропротекции у пациентов с хронической ишемией головного мозга на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза

Грибачева И.А., Попова Т.Ф., Петрова Е.В., Звонкова А.В.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск
Россия, 630099, Новосибирск, Красный проспект, 52

Хроническая цереброваскулярная патология проявляется сочетанием когнитивных, эмоциональных и вегетативных нарушений. Правильная своевременная оценка и точная диагностика эмоциональных и вегетативных расстройств и их своевременная коррекция важны в том числе и для замедления прогрессирования когнитивного дефицита.

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность применения Мексидола, назначаемого внутривенно капельно (500 мг 1 раз в сутки) в течение 14 дней, с последующим пероральным приемом препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в дозе 250 мг 3 раза в сутки в течение 60 дней у больных среднего возраста с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ) на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза.

Материал и методы. В открытую наблюдательную программу были включены 60 пациентов в возрасте от 45 до 59 лет с ХИГМ, подтвержденной результатами нейропсихологического и нейровизуализационного обследования, которые получали Мексидол вначале внутривенно (14 сут), а затем в виде таблетированной формы – Мексидол ФОРТЕ 250 (60 сут). Пациентам проводились нейропсихологическое тестирование, оценка уровня реактивной и личностной тревожности (Шкала Spielberger–Ханина), характера вегетативного обеспечения (Шкала вегетативных реакций А.М. Вейна в модификации В.Л. Голубева), выраженности общей, психической и физической астении (опросник MFI-20) и качества жизни (опросник MOS SF-36).

Результаты. Результаты проведенного лечения позволили установить купирование астенического синдрома и вегетативных нарушений на фоне применения Мексидола. Различия носили статистически значимый характер как по сравнению с исходным уровнем, так и при сопоставлении с контрольной группой ($p < 0,05$). Применение Мексидола сопровождалось уменьшением выраженности жалоб и субъективной симптоматики. Совокупность положительных эффектов привела к повышению показателей, характеризующих состояние качества жизни ($p < 0,05$). Лечение характеризовалось хорошей переносимостью.

Заключение. У пациентов с ХИГМ имеются значительные эмоциональные, вегетативные и астенические нарушения. Применение Мексидола позволяет уменьшить выраженность указанных нарушений, что дает основание рекомендовать его для лечения таких больных.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга; артериальная гипертензия; атеросклероз; когнитивные нарушения; вегетативные нарушения; астения; Мексидол; Мексидол ФОРТЕ 250.

Контакты: Ирина Алексеевна Грибачева; irengri@mail.ru

Для ссылки: Грибачева ИА, Попова ТФ, Петрова ЕВ, Звонкова АВ. Возможности мультимодальной нейропротекции у пациентов с хронической ишемией головного мозга на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(2):19–26. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-19-26

Possibilities of multimodal neuroprotection in patients with chronic cerebral ischemia on the background of arterial hypertension and atherosclerosis

Gribacheva I.A., Popova T.F., Petrova E.V., Zvonkova A.V.

Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk
52, Krasny Pros., Novosibirsk 630099, Russia

Chronic cerebrovascular pathology is manifested by a combination of cognitive, emotional and autonomic disorders. Correct and timely assessment and accurate diagnosis of emotional and autonomic disorders and their timely correction are important, among other things, for slowing down the progression of cognitive deficits.

Objective: to study the efficacy and safety of Mexidol administered intravenously by drip infusion (500 mg 1 time per day) for 14 days, followed by oral administration of the drug Mexidol FORTE 250 at a dose of 250 mg 3 times a day for 60 days in middle-aged patients with chronic cerebral ischemia (CCI) on the background of arterial hypertension and atherosclerosis.

Material and methods. The open observational program included 60 patients aged 45 to 59 years with CCI, confirmed by the results of a neuropsychological and neuroimaging examination. Patients received Mexidol first intravenously (14 days), and then orally in pills – Mexidol FORTE 250 (60 days). Patients underwent neuropsychological testing, assessment of the level of reactive and personal anxiety (Spielberger–Khanin scale), of vegetative dysfunction (A.M. Wayne's autonomic response scale modified by V.L. Golubev), of the severity of general, mental and physical asthenia (MFI-20) and quality of life (MOS SF-36 questionnaire).

Results. The results of the treatment made it possible to establish relief of asthenic syndrome and vegetative dysfunction on the background of Mexidol use. The differences were statistically significant both when comparing with the baseline and with the comparison group ($p < 0.05$). The

use of Mexidol was accompanied by a decrease in the severity of complaints and subjective symptoms. The combination of positive effects led to an increase in indicators of quality of life ($p < 0.05$). The treatment was well tolerated.

Conclusion. Patients with CCI have significant emotional, vegetative and asthenic disorders. The use of Mexidol can reduce the severity of these disorders, which gives reason to recommend it for the treatment of such patients.

Keywords: chronic cerebral ischemia; arterial hypertension; atherosclerosis; cognitive impairment; vegetative disorders; asthenia; Mexidol; Mexidol FORTE 250.

Contact: Irina Alekseevna Gribacheva; irengri@mail.ru

For reference: Gribacheva IA, Popova TF, Petrova EV, Zvonkova AV. Possibilities of multimodal neuroprotection in patients with chronic cerebral ischemia on the background of arterial hypertension and atherosclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(2):19–26. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-19-26

На сегодняшний день считается, что скорость биологического старения определяется накоплением в организме клеточных повреждений и эти процессы зависят как от имеющихся факторов риска, так и от факторов внешней среды. Так, в возрасте 50–59 лет 36% пациентов имеют два-три заболевания, причем проявления одного могут делать менее выраженными симптомы другого. Факторами риска развития и прогрессирования хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) являются артериальная гипертензия, атеросклероз, усиленное тромбообразование. В последнее время особое внимание уделяется роли хронической церебральной венозной дисфункции и метаболического синдрома, распространенность которого в индустриально развитых странах среди лиц старше 30 лет составляет до 20%, а среди лиц старше 50 лет – 44% [1]. Патология церебральных сосудов может приводить как к острым нарушениям мозгового кровообращения, так и к ХИГМ [2–4]. Часто повторные инсульты и ХИГМ наблюдаются одновременно, приводя к нарастанию неврологического дефицита и когнитивным нарушениям (КН) [5, 6].

Особое место среди клинических проявлений ХИГМ занимают КН. В последние годы отмечается тенденция к увеличению распространенности КН не только у пожилых, но и среди лиц среднего возраста. У больных с цереброваскулярной патологией КН развиваются вследствие повторных инсультов, прогрессирования ХИГМ, а также их сочетания, представляя собой одну из основных причин инвалидизации и дезадаптации пациентов [7–9]. Снижение мозгового кровотока, нарастание эндотелиальной дисфункции и метаболические расстройства приводят к формированию неврологического дефицита, и прежде всего КН. Диагностика причины КН затруднена вследствие наличия смешанных форм [10, 11]. Поражение артерий малого калибра приводит к вовлечению прежде всего лобных долей головного мозга, которые играют ключевую роль в формировании КН [12–14]. Выраженность КН может значительно варьировать в зависимости от стадии процесса и тяжести основного сосудистого заболевания. В настоящее время все больше внимания привлекают додементные формы КН, что отражает тенденцию в современной нейропсихологии к их максимально ранней диагностике и терапии [8, 14]. КН, как правило, сочетаются с эмоциональными и поведенческими расстройствами, в основе которых лежит вторичная дисфункция головного мозга [15, 16]. Именно данный вид нарушений обуславливает неспецифические жалобы на головную боль, тяжесть в голове, несистемное головокружение, повышенную утомляемость. Более выраженные нару-

шения могут сопровождаться эмоциональной лабильностью, уменьшением мотивации и инициативы, снижением критики, неадекватностью поведения [7, 10, 16].

Основные подходы к патогенетической терапии ХИГМ направлены на устранение факторов риска цереброваскулярной патологии. Одним из терапевтических направлений, увеличивающих комплаентность пациентов с уменьшением риска развития нежелательных явлений, может быть применение лекарственных препаратов с мультимодальной и модулирующей направленностью [17]. Одним из них является Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат), занимающий особое положение, поскольку, модулируя разные звенья свободнорадикальных процессов в биомембранах и внутри клетки, он не проявляет свойств прооксидантов, что при определенных условиях характерно для многих других антиоксидантов. Обладая антиоксидантной, нейротрофической и антигипоксикантной активностью, а также гипогликемическим и антиагрегантным эффектами, препарат объединяет свойства сразу нескольких групп лекарственных средств, используемых для патогенетической коррекции ХИГМ. Препарат также обеспечивает активацию энергетического обмена в нейроне с прямым воздействием на дыхательную цепь и ее восстановлением в условиях гипоксии/ишемии [17].

Цель исследования – изучение эффективности и безопасности терапии Мексидолом у больных среднего возраста с ХИГМ на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза.

Материал и методы. Наблюдались 60 пациентов с ХИГМ (возраст от 45 до 59 лет; 30 пациентов – основная группа, 30 – контрольная группа).

Критерии включения: 1) возраст от 45 до 59 лет; 2) диагноз ХИГМ, верифицированный при нейропсихологическом и нейровизуализационном обследовании; 3) отсутствие острого нарастания неврологического дефицита и КН в течение заболевания не менее месяца до скрининга; 4) наличие у пациентов артериальной гипертензии, атеросклероза; 5) отсутствие лекарственной терапии препаратами вазоактивного, ноотропного, нейротрофического, нейродегенерационного и антиоксидантного действия на протяжении 3 мес до включения в исследование.

Критерии невключения: 1) травматические, воспалительные и другие заболевания центральной нервной системы со стойким остаточным неврологическим дефицитом; 2) перенесенный инсульт с выраженным неврологическим дефицитом; 3) алкогольная и/или наркотическая зависимость; 4) психические заболевания; 5) непереносимость компонентов препарата Мексидол.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Пациенты основной группы (n=30) наряду с базисной терапией (антигипертензивные, липидоснижающие и сахароснижающие препараты) получали Мексидол внутривенно капельно (500 мг) 1 раз в сутки в течение 14 дней (фаза насыщения терапевтическим эффектом) с последующим пероральным приемом препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в дозе 250 мг (1 таблетка) 3 раза в сутки в течение 60 дней (фаза максимизации терапевтического эффекта). Пациенты контрольной группы (n=30) получали только базисную терапию.

Группы сопоставимы по возрастному и половому составу. В основной группе было 14 (46,7%) мужчин и 16 (53,3%) женщин, средний возраст – 53,82±4,17 года (медиана – 51 год; мода – 53 года); в контрольной группе – 12 (43,3%) мужчин и 18 (56,7%) женщин, средний возраст – 54,62±5,21 года (медиана – 52 года; мода – 54 года), трудовую деятельность на момент исследования продолжали 24 (86,7%) пациента основной группы и 23 (83,3%) – контрольной группы (p>0,05).

Состояние пациентов оценивали во время трех визитов: визит 1 – оценка соответствия критериям включения/невключения с последующим включением в исследование, визит 2 – после окончания внутривенного введения Мексидола, визит 3 – 75–80-е сутки от момента начала терапии (после окончания приема препарата Мексидол ФОРТЕ 250).

Нейропсихологическое тестирование для оценки состояния когнитивных функций включало Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест), тесты литеральных и категориальных ассоциаций, тест рисования часов; оценка уровня реактивной и личностной тревожности проводилась по шкале Ch.D. Spielberger в модификации Ю.А. Ханина (Шкала Спилберга–Ханина, ШСХ), вегетативного обеспечения – по Шкале вегетативных реакций А.М. Вейна в модификации В.Л. Голубева (ШВР) [10, 18, 19]. Оценка выраженности общей, психической и физической астении проводилась на основании опросника MFI-20, качества жизни – опросника MOS SF-36.

Статистический анализ данных.

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием статистических программ Excel из пакета Microsoft Office 2007 (США), Statistica for Windows, v.10.0. Для проверки гипотезы о соответствии выборочных распределений теоретическому нормальному распределению Гаусса–Лапласа проводили сравнение средних (M – среднего арифметического, Me – медианы,

Мо – моды) с использованием критериев Колмогорова–Смирнова (K-S) и Лиллиефорса (Lilliefors). Результаты проверки нормальности распределения указывали, что абсолютное большинство показателей не имели нормального распределения в клинических группах. Для последующего анализа количественных показателей использовались непараметрические статистические оценки и методы анализа. Данные представляли в виде медианы и верхнего и нижнего квартилей (Me [25-го; 75-го перцентилей]). Для сравнения двух независимых выборок применяли U-критерий Манна–Уитни.

Результаты. В процессе лечения по ряду изучавшихся показателей была отмечена четкая положительная динамика, причем в основной группе изменения чаще носили статистически значимый характер (табл. 1). В основной группе статистически значимо уменьшались частота выявляемых жалоб, выраженность ситуативной и личностной тревожности.

На фоне проведенной терапии отсутствовали статистически значимые различия результатов выполнения нейропсихологических тестов во время визитов 1, 2 и 3 между двумя группами (табл. 2). Также между основной и контрольной группами отсутствовали статистически значимые различия показателей во время визитов 2 и 3 по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 1. *Динамика жалоб и неврологической симптоматики в обследованных группах*

Table 1. *Dynamics of complaints and neurological symptoms in the examined groups*

Показатели	До лечения		После лечения	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
Жалобы, n (%):				
нарушение концентрации внимания	26 (86,7)	24 (80,0)	13 (43,3)*	19 (63,3)*
трудности при переключении	23 (76,7)	22 (73,3)	12 (40,0)*	17 (56,6)*
неустойчивость настроения	28 (93,3)	28 (93,3)	11 (36,7)*	23 (76,7)
нарушение сна	23 (76,7)	22 (73,3)	13 (43,3)*	18 (60,0)
снижение памяти	26 (86,7)	28 (93,3)	14 (46,7)	18 (60,0)
быстрая физическая и психическая истощаемость	27 (90,0)	28 (93,3)	7 (23,3)*	20 (66,7)
головная боль	23 (76,7)	22 (73,3)	7 (23,3)*	17 (56,7)
сердцебиение / неприятные ощущения в области сердца	21 (70,0)	20 (66,7)	5 (16,7)*	17 (56,7)
ощущения нехватки воздуха, внутренней дрожи	19 (63,3)	18 (60,0)	4 (13,3)*	16 (53,3)
Неврологические синдромы, n (%):				
рассеянная неврологическая симптоматика	28 (93,3)	29 (96,7)	18 (60,0)	20 (66,7)
вестибуло-атактический	13 (43,3)	14 (46,7)	6 (20,0)*	12 (40,0)
пирамидный	8 (26,7)	7 (23,3)	6 (20,0)	6 (20,0)
чувствительные расстройства	10 (33,3)	8 (26,7)	5 (16,7)	7 (23,3)
мозжечковый	8 (26,7)	7 (23,3)	2 (6,7)*	5 (16,7)
псевдобульбарный	7 (23,3)	8 (26,7)	4 (13,3)*	7 (23,3)
Показатели реактивной и личностной тревожности, ШСХ, Me [25-й; 75-й перцентилей]:				
реактивная тревожность	43 [41; 45]	42 [40; 45]	32 [31; 34]*	40 [39; 43]
личностная тревожность	33 [32; 55]	32 [32; 33]	22 [21; 23]*	30 [29; 33]

Примечание. * – различия статически значимы по сравнению с исходными, p<0,05.

Во время визита 1 между группами отсутствовали статистически значимые различия выраженности астенического синдрома, вегетативных и тревожных проявлений

Таблица 2. *Динамика когнитивных и зрительно-пространственных функций в обследованных группах, Me [25-й; 75-й перцентили]*

Table 2. *Dynamics of cognitive and visual-spatial functions in the examined groups, Me [25th; 75th percentiles]*

Показатели	До лечения		После лечения	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
МоСА-тест, баллы	26 [22; 28]	26 [23; 28]	28 [24; 29]	27 [24; 27]
Тест литеральных ассоциаций, n	18 [15; 19]	18 [15; 19]	19 [17; 19]	18 [16; 19]
Тест категориальных ассоциаций, n	18 [14; 19]	17 [15; 18]	19 [16; 20]	18 [16; 19]
Тест рисования часов, баллы	9 [8; 9]	9 [7; 9]	10 [8; 10]	9 [8; 9]

Таблица 3. *Исходная выраженность астенического синдрома, вегетативных и тревожных расстройств у обследованных больных, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]*

Table 3. *Initial severity of asthenic syndrome, vegetative and anxiety disorders in the examined patients, points, Me [25th; 75th percentiles]*

Показатели	Группы		P _{N-K}
	основная	контрольная	
MFI-20:			
общая астения	17 [14; 19]	18 [15; 19]	>0,05
психическая астения	18 [15; 22]	18 [14; 20]	>0,05
физическая астения	17 [15; 21]	18 [13; 23]	>0,05
Вегетативные нарушения, ШВР:			
оценка пациентом	24 [21; 25]	25 [22; 26]	>0,05
оценка врачом	28 [24; 31]	28 [25; 33]	>0,05

Примечание. P_{N-K} – различия между группами, определяемые по методу Newman–Keuls (здесь и в табл. 4, 5).

Таблица 4. *Выраженность астенического синдрома, вегетативных и тревожных расстройств у обследованных больных после лечения, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]*

Table 4. *Severity of asthenic syndrome, autonomic and anxiety disorders in the examined patients after treatment, points, Me [25th; 75th percentiles]*

Показатели	Группы		P _{N-K}
	основная	контрольная	
MFI-20:			
общая астения	6 [5; 9]	17 [15; 18]	<0,05
психическая астения	5 [5; 8]	18 [16; 19]	<0,05
физическая астения	5 [4; 10]	17 [14; 21]	<0,05
Вегетативные нарушения, ШВР:			
вегетативные нарушения (заполнено пациентом)	15 [13; 21]	24 [22; 25]	<0,05
вегетативные нарушения (заполнено врачом)	17 [14; 21]	27 [25; 31]	<0,05

(табл. 3). На фоне проведенного лечения у пациентов основной группы имело место статистически значимое уменьшение выраженности вегетативного дисбаланса (ШВР) по сравнению с данными, полученными во время визита 1 ($p < 0,05$), в то время как в контрольной группе соответствующие показатели остались практически неизменными к визиту 3. Имела место прямая корреляционная связь между показателями по ШВР, установленными больными и врачом ($r = 0,83$; $p = 0,0031$). Полученные данные свидетельствуют о том, что вегетативные расстройства являются актуальными для пациентов среднего возраста с ХИГМ, при этом они эффективно корректируются приемом Мексидола, что подтверждает наличие у препарата выраженного вегетостабилизирующего эффекта (табл. 4, см. табл. 3).

Исходная выраженность астении не различалась между группами. У больных основной группы имело место ее уменьшение к визиту 3 ($p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем, см. табл. 3, 4). В контрольной группе значения указанного показателя оставались стабильными на протяжении всего периода наблюдения, при этом во время визита 3 различия между группами носили статистически значимый характер ($p < 0,05$).

Астенический синдром в сочетании с вегетативными нарушениями и тревожным расстройством оказали негативное влияние на показатели качества жизни обследованных пациентов, которые существенно улучшились в основной группе на фоне проводимого лечения во время визита 3 как по сравнению с исходным уровнем, так и при сопоставлении с контрольной группой (табл. 5). Полученные данные подтверждают мультимодальные эффекты препарата Мексидол, которые в конечном итоге оказывают позитивное влияние на качество жизни.

Во время исследования побочных явлений, повлекших за собой отказ от применения Мексидола или Мексидола Форте 250, зарегистрировано не было, отмечена хорошая переносимость препарата и достигнута полная комплаентность в лечении.

Обсуждение. У больных с цереброваскулярной патологией сочетание когнитивных, эмоционально-аффективных и вегетативных нарушений приводит к дополнительному усугублению нарушений памяти, внимания,

динамики психических процессов. Поэтому правильная и своевременная оценка и точная диагностика эмоциональных и вегетативных расстройств и их лечение важны в том числе и для предупреждения КН [10, 11].

Клеточные и молекулярные маркеры «стареющего мозга» значительно различаются в разных отделах мозга вследствие вовлечения в патологический процесс различных нейромедиаторных систем, что снижает функциональные возможности мозга, уровень его пластичности и адаптационный потенциал в целом. Наступают существенные молекулярные, структурные, функциональные сдвиги в отдельных структурах лимбической системы, что нарушает интегративную деятельность мозга. Метаболическое обеспечение физиологических процессов осуществляется с изменениями кровообращения, дыхания, обмена веществ и других процессов, которые регулируются вегетативным отделом нервной системы. Нарушение скорости и эффективности вегетативных рефлексов при ХИГМ связано со снижением силы и подвижности нервных процессов, с изменениями в гипоталамической области, а также со сдвигами в различных структурах вегетативной нервной системы [1]. Вследствие этого функциональные расстройства нервной системы часто обнаруживаются на разных стадиях ХИГМ.

Психовегетативные расстройства неустойчивы, волнообразны, т. е. имеют те же особенности, что и само заболевание [11]. Перечисленные нарушения в виде невротических расстройств, депрессии, ипохондрии, тревожно-фобических расстройств сопровождаются возникновением проблем в сфере физической и социальной адаптации. Первые симптомы астенического синдрома, проявляющегося снижением работоспособности, ухудшением переносимости физических и психоэмоциональных нагрузок, повышенной утомляемостью, КН нейродинамического типа, выявляются на самых ранних этапах ХИГМ, нарастая с течением времени, при этом отмечается зависимость выраженности клинических проявлений астении от возраста больных: чем старше пациенты, тем больше субъективных жалоб выявляется.

Проведенное нами исследование явилось фрагментом наблюдательной программы «Изучение эффективности и безопасности последовательного применения лекарственного препарата Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 у больных с хронической ишемией головного мозга на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза». В ходе исследования установлено значительное положительное действие препарата на эмоциональное состояние пациентов с ХИГМ, выраженность астенического синдрома, а также имеющуюся субъективную и объективную неврологическую симптоматику. Мексидол зарекомендовал себя как эффективный препарат для лечения пациентов с острыми и хроническими расстройствами мозгового кровообращения. Эффективность

и безопасность длительной последовательной терапии Мексидолом были оценены в ходе клинического исследования у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта [19]. При терапии Мексидолом показано значимое уменьшение симптомов и функциональных нарушений. На момент окончания терапии неврологический дефицит был значимо ниже в группе терапии Мексидолом при тестировании по Шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS) по сравнению с плацебо. Положительное воздействие терапии Мексидолом отмечено у пациентов с сахарным диабетом (СД): она способствовала значимому улучшению качества жизни уже начиная со 2-го визита. Подавляющее большинство пациентов, получавших Мексидол, отмечали, что у них не возникает никаких проблем с передвижением, самообслуживанием, выполнением повседневных дел, они не испытывали боли и дискомфорта, тревоги и депрессии [19].

Эти данные получили подтверждение при исследовании эффективности и безопасности длительной последовательной терапии Мексидолом в различных возрастных группах пациентов: младше 60 лет, 60–75 и 76–90 лет, в том числе у пациентов 60–75 лет с СД [20]. Было показано, что прием Мексидола на фоне базисной терапии у пациентов с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периоде по основному критерию эффективности (тестирования по Модифицированной шкале Рэнкина) на момент окончания курса терапии показал большую эффективность по сравнению с плацебо: в популяции PP (per patient) – у пациентов 60–75 лет, в том числе у пациентов с СД, в популяции ITT (intention to treat) – у пациентов 60–75 лет с СД и пациентов 76–90 лет, что свидетельствует о повышении уровня их жизнедеятельности. На фоне терапии Мексидолом статистически значимо по сравнению с плацебо повысился уровень повседневной ак-

Таблица 5. Оценка показателей качества жизни на момент окончания лечения у больных двух групп, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 5. Assessment of quality of life indicators at the end of treatment in patients of two groups, points, Me [25th; 75th percentiles]

Показатели	Группы		P _{N-к}
	основная	контрольная	
Физическое здоровье:			
физическое функционирование	62 [53; 69]	45 [37; 49]	<0,0001
ролевое физическое функционирование	61 [58; 64]	43 [39; 47]	<0,0001
боль	89 [85; 91]	84 [81; 86]	>0,5
общее здоровье	77 [72; 81]	69 [65; 73]	<0,0001
жизнеспособность	83 [78; 84]	71 [67; 74]	<0,0001
Психологическое здоровье:			
социальное функционирование	91 [84; 96]	79 [75; 83]	<0,0001
ролевое эмоциональное функционирование	90 [85; 94]	71 [64; 76]	<0,0010
психическое здоровье	94 [89; 97]	77 [73; 81]	<0,0001
Суммарный показатель физического здоровья	91 [86; 97]	80 [79; 89]	<0,0010
Суммарный показатель психологического здоровья	92 [87; 97]	79 [75; 83]	<0,001

тивности, который оценивался с помощью Индекса Бартел у пациентов 60–75 лет с СД [20, 21].

Нами не отмечено существенного влияния лечения Мексидолом на состояние когнитивных функций у пациентов с ХИГМ. Это может быть обусловлено тем, что в исследовании были включены пациенты с изначально достаточно высокими показателями выполнения нейропсихологических тестов и отсутствием КН. Вместе с тем положительная динамика в коррекции КН на фоне длительной последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 была отмечена и в исследовании МЕМО [22]. Положительный эффект имел нарастающий характер при оценке по всем использованным для оценки КН опросникам. Следовательно, терапия Мексидолом приводила к значимому регрессу выраженности таких важных проявлений ХИГМ, как когнитивные, эмоциональные, вегетативные и двигательные нарушения. Одновременный значимый регресс всех основных клинических проявлений ХИГМ является важным аргументом в пользу того, что терапия Мексидолом оказывает влияние на патогенетические основы хронического сосудистого поражения головного мозга, не ограничиваясь симптоматическим улучшением. Наиболее значимые преимущества Мексидола над плацебо у пациентов в возрасте 40–60 и 61–75 лет были отмечены при проведении субанализа; у пациентов в возрасте 76–90 лет преимущество Мексидола над плацебо (либо тенденция к преимуществу) отмечено только для теста замены цифровых символов, шкал тревоги Бека и Тинетти, что, наиболее вероятно, связано с малым размером выборки.

Таким образом, в исследовании МЕМО подтверждена эффективность длительной последовательной терапии Мексидолом в отношении КН, эмоциональных и двигательных нарушений у пациентов с ХИГМ различных возрастных групп. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности проведения длительной последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 у пациентов разного возраста с ХИГМ [22, 23].

В результате нашего исследования отмечено значительное уменьшение выраженности вегетативных нарушений у пациентов, получавших терапию Мексидолом. Это подтверждает данные о существующих молекулярных, структурных, функциональных сдвигах в структурах лимбической системы при ХИГМ, что нарушает интегративную де-

ятельность мозга, регуляцию гомеостаза. Вегетативные функции достигают своего оптимального уровня более медленно, и готовность организма к предстоящей деятельности снижается. Описанное нарушение вегетативных условных рефлексов связано со снижением силы и подвижности нервных процессов, с изменениями в гипоталамической области, а также со сдвигами деятельности различных структур вегетативной нервной системы [1].

Заключение. Таким образом, результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что пациентам с ХИГМ в целях повышения эффективности лечения рекомендована последовательная терапия оптимальными дозами Мексидола: начинать лечение следует с инъекционной формы препарата, по 500 мг/сут в течение 14 сут (фаза насыщения терапевтическим эффектом), с последующим переходом на таблетированную форму Мексидола ФОРТЕ 250 по 250 мг 3 раза в сутки в течение 60 дней (фаза максимизации терапевтического эффекта). В целях профилактики прогрессирования КН у пациентов с ХИГМ, а также принимая во внимание волнообразный характер обострений, рекомендовано курсовое применение препаратов Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии (от раствора к таблеткам) не менее двух раз в год. Наши данные соответствуют результатам проведенных ранее исследований [17, 18].

Данные проведенного нами исследования убедительно продемонстрировали мультимодальные эффекты препарата Мексидол: антиамнестический, ноотропный, антиоксидантный, противоастенический, анксиолитический, вегетостабилизирующий, — которые в конечном итоге оказывают влияние на качество жизни как интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального состояния больного, основанную на его субъективном восприятии. В связи с выявленными эффектами препарата его применение целесообразно рекомендовать на всех этапах развития заболевания, начиная с самых ранних проявлений ХИГМ, которые, как правило, недооцениваются врачами.

Необходимо учитывать и те аспекты качества жизни, которые связаны не только с нарушением функции в результате болезни, но и с нарушением бытовой и социальной адаптации и могут рассматриваться как интегральная характеристика, на которую надо ориентироваться при оценке эффективности лечения больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусев ЕИ, Чуканова ЕИ, Чуканова АС. Хроническая цереброваскулярная недостаточность (факторы риска, патогенез, клиника, лечение). Москва; 2018. 189 с. [Gusev EI, Chukanova EI, Chukanova AS. *Khronicheskaya tserebrovaskulyarnaya nedostatochnost' (faktory riska, patogenez, klinika, lecheniye)* [Chronic cerebrovascular insufficiency (risk factors, pathogenesis, clinic, treatment)]. Moscow; 2018. 189 p. (In Russ.).]
2. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ. Синдром умеренных когнитивных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2005;105(2):13-7. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB. Syndrome of moderate cognitive disorders in dyscirculatory encephalopathy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2005;105(2):13-7 (In Russ.).]
3. Пышкина ЛИ, Абиева АР, Ясаманова АН и др. Течение цереброваскулярной патологии у больных со стенозирующим поражением сонных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;9(2):24-9. doi: 10.17116/jneuro20181180928 [Pyshkina LI, Abieva AR, Yasamanova AN, et al. The course of cerebrovascular pathology in patients with carotid artery stenosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2018;9(2):24-9. doi: 10.17116/jneuro20181180928 (In Russ.).]
4. Танащян ММ, Лагода ОВ, Антонова КВ. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(11):21-6.

- [Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV. Chronic cerebrovascular diseases on the background of metabolic syndrome: new approaches to treatment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(11):21-6 (In Russ.).]
5. Liu W. Influence of amyloid- β on cognitive decline after stroke. *Stroke*. 2015 Nov;46(11):3074-80. doi: 10.1161/STROKEA-HA.115.010449. Epub 2015 Sep 17.
6. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE. Vascular contribution to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2672-713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496. Epub 2011 Jul 21.
7. Кутлубаев МА, Ахмадеева ЛР. Патологическая усталость и утомляемость после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(3):43-7. doi: 10.17116/jnevro20161163243-47 [Kutlubayev MA, Akhmadeeva LR. Pathological fatigue and fatigability after stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(3-2):43-7. doi: 10.17116/jnevro20161163243-47 (In Russ.).]
8. Парфенов ВА, Рыжак АА, Старчина ЮА. Когнитивные и эмоциональные нарушения у больных с артериальной гипертензией. *Неврологический журнал*. 2006;6(1):47-52. [Parfenov VA, Ryzhak AA, Starchina YuA. Cognitive and emotional disorders in patients with arterial hypertension. *Neurologicheskiy zhurnal = Neurological Journal*. 2006;6(1):47-52 (In Russ.).]
9. Преображенская ИС, Яхно НН. Сосудистые когнитивные расстройства – клинические проявления, диагностика, лечение. *Неврологический журнал*. 2007;8(5):45-51. [Preobrazhenskaya IS, Yakhno NN. Vascular cognitive disorders – clinical manifestations, diagnosis, treatment. *Neurologicheskiy zhurnal = Neurological Journal*. 2007;8(5): 45-51 (In Russ.).]
10. Вейн АМ. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. Москва: МИА; 1998. 752 с. [Vein AM. *Vegetativnyye rasstroystva: klinika, diagnostika, lecheniye* [Vegetative disorders: clinic, diagnosis, treatment]. Moscow: MIA, 1998. 752 p. (In Russ.).]
11. Голубев ВЛ. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение: руководство для врачей и научных работников. Москва: МИА; 2010. 638 с. [Golubev VL. *Vegetativnyye rasstroystva: klinika, diagnostika, lecheniye: rukovodstvo dlya vrachey i nauchnykh rabotnikov* [Vegetative disorders: clinic, diagnosis, treatment: a guide for doctors and researchers]. Moscow: MIA; 2010. 638 p. (In Russ.).]
12. Захаров ВВ, Вахнина НВ. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(1):36-43. [Zakharov VV, Vakhnina NV. Cognitive disorders in cerebrovascular diseases. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(1):36-43 (In Russ.).]
13. Захаров ВВ. Принципы ведения пациентов с когнитивными нарушениями без деменции. *Русский медицинский журнал*. 2008;(12):1645-9. [Zakharov VV. Principles of management of patients with cognitive impairment without dementia. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2008;(12):1645-9 (In Russ.).]
14. Кадыков АС, Шахпаронова НВ, Манвелова ЛС. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). Москва; 2006. 221 с. [Kadykov AS, Shakhparonova NV, Manvelova LS. *Khronicheskiye sosudistyye zabolevaniya golovnoy mozga (distirkulyatornaya entsefalopatiya)* [Chronic vascular diseases of the brain (dyscirculatory encephalopathy)]. Moscow; 2006. 221 p. (In Russ.).]
15. Левин ОС, Голубева ЛВ. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты. *Consilium Medicum*. 2006;(3):106-12. [Levin OS, Golubeva LV. Heterogeneity of moderate cognitive disorder: diagnostic and therapeutic aspects. *Consilium Medicum*. 2006;(3):106-12 (In Russ.).]
16. Чуканова ЕИ, Чуканова АС. Эффективность и безопасность препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(9):39-45. doi: 10.17116/jnevro201911909139 [Chukanova EI, Chukanova AS. Efficacy and safety of the drug mexidol FORTE 250 as part of sequential therapy in patients with chronic ischemia of the brain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(9):39-45. doi: 10.17116/jnevro201911909139 (In Russ.).]
17. 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. doi: 10.17116/jnevro20161164129-31 [Antipenko EA, Deryugina AV, Gustov AV. Systemic stress limiting effect of mexidol in chronic cerebral ischemia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(4):28-31. doi: 10.17116/jnevro20161164129-31 (In Russ.).]
18. Кадыков АС, Манвелова ЛС. Тесты и шкалы в неврологии. Москва; 2015. 220 с. [Kadykov AS, Manvelova LS. *Testy i shkaly v nevrologii* [Tests and scales in neurology]. Moscow; 2015. 220 p. (In Russ.).]
19. Белова АН. Шкалы, тесты, опросники в неврологии и нейрохирургии. Москва: Антидор; 2004. 188 с. [Belova AN. *Shkaly, testy, oprosniki v nevrologii i neyrokhirurgii* [Scales, tests, questionnaires in neurology and neurosurgery]. Moscow: Antidor; 2004. 188 p. (In Russ.).]
20. 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*. 2017;117(3):55-67. 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 nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(3-2):55-65. doi: 10.17116/jnevro20171173255-65 (In Russ.).]
21. Стаховская ЛВ, Мхитарян ЭА, Ткачева ОН и др. Эффективность и безопасность Мексидола у пациентов разных возрастных групп в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (результаты субанализа рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебоконтролируемого в параллельных группах исследования ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8):49-57. doi: 10.17116/jnevro202012008249 [Stakhovskaya LV, Mkhitarayan EA, Tkacheva ON, et al. Efficacy and safety of mexidol across age groups in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (results of additional sub-analysis of a randomized double blind multicenter placebo-controlled study, in parallel groups trial EPICA). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(8-2):49-57. doi: 10.17116/jnevro202012008249 (In Russ.).]
22. Федин АИ, Захаров ВВ, Чуканова ЕИ 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 (исследование MEMO). *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 nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(11):7-16. doi: 10.17116/jnevro20211211117 (In Russ.).]

23. Журавлева МВ, Васюкова НС, Архипов ВВ и др. Результаты клинических исследований эффективности и безопасности применения препаратов Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 у пациентов с хронической ишемией

головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(11):1-11.
doi: 10.17116/jnevro20221221111
[Zhuravleva MV, Vasyukova NS, Arkhipov VV, et al. Results of clinical studies of the efficacy

and safety of the use of Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(11):1-11.
doi: 10.17116/jnevro20221221111 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
23.01.2023/09.03.2023/10.03.2023

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.

Грибачева И.А. <https://orcid.org/0000-0001-8477-7746>
Попова Т.Ф. <https://orcid.org/0000-0001-8477-7746>
Петрова Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-3839-655X>
Звонкова А.В. <https://orcid.org/0000-0002-8381-1911>