Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2024, т. 124, №12, с. 106–113
https://doi.org/10.17116/jnevro2024124121106

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2024, vol. 124, no. 12, pp. 106–113
https://doi.org/10.17116/jnevro2024124121106

Современные аспекты патогенетической терапии хронической ишемии мозга

© С.Т. ТУРУСПЕКОВА[1], Е.С. НУРГУЖАЕВ[1], Р.Б. НУРЖАНОВА[1], Б.К. ДЕМЕСИНОВА[1], Г.К. КАРИМОВ[2], Ж.Б. ДЮСЕМБАЕВА[2], Н.К. МАМАШАЕВ[1], Д. МЫРЗАМУРАТОВА[1]

[1]Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан;
[2]«Городская клиническая больница №7» Управления общественного здравоохранения г. Алматы, Алматы, Республика Казахстан

Резюме

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) представляет собой одну из наиболее распространенных форм цереброваскулярных заболеваний, которая затрагивает значительное число пациентов, часто приводит к инвалидизации, когнитивным нарушениям и деменции. Проведен анализ современных данных о патогенезе и факторах риска развития ХИМ, а также о механизмах действия препарата Мексидол на различные звенья патогенеза ХИМ. Систематизированный поиск проведен в базах данных PubMed, MEDLINE и Google Scholar, на русскоязычных и англоязычных сайтах с публикациями в открытом доступе по проблеме ХИМ и по препарату Мексидол в период с 2014 по 2024 г. В анализ включали рандомизированные контролируемые исследования, метаанализы и оригинальные исследования, исключались исследования с низким уровнем достоверности, ретроспективные исследования, обзоры литературы, систематические отчеты и описание клинических случаев. Установлено, что применение Мексидола ведет к значительному регрессу когнитивных, эмоциональных, вегетативных и двигательных расстройств при ХИМ. Важный индикатор эффективности терапии Мексидолом — высокая степень приверженности пациентов терапии. Рекомендуется начинать лечение с инъекционного введения Мексидола с последующим переходом на таблетированные формы.

Ключевые слова: *хроническая ишемия мозга, когнитивные нарушения, артериальная гипертензия, цереброваскулярные заболевания, Мексидол, нейропротекция, неврология.*

Информация об авторах:
Туруспекова С.Т. — https://orcid.org/0000-0002-4593-3053
Нургужаев Е.С. — https://orcid.org/0000-0001-8110-9013
Нуржанова Р.Б. — https://orcid.org/0000-0001-8838-8107
Демесинова Б.К. — https://orcid.org/0000-0002-7302-6178
Каримов Г.К. — https://orcid.org/0009-0008-9506-3499
Дюсембаева Ж.Б. — https://orcid.org/0009-0006-9338-1886
Мамашаев Н.К. — https://orcid.org/0000-0003-1686-2994
Мырзамуратова Д.К. — https://orcid.org/0009-0003-8852-1838
Автор, ответственный за переписку: Туруспекова С.Т. — e-mail: doctorsaule@mail.ru

Как цитировать:
Туруспекова С.Т., Нургужаев Е.С., Нуржанова Р.Б., Демесинова Б.К., Каримов Г.К., Дюсембаева Ж.Б., Мамашаев Н.К., Мырзамуратова Д. Современные аспекты патогенетической терапии хронической ишемии мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(12):106–113. https://doi.org/10.17116/jnevro2024124121106

Modern aspects of chronic cerebral ischemia pathogenetic therapy

© S.T. TURUSPEKOVA[1], E.S. NURGUZHAEV[1], R.B. NURZHANOVA[1], B.C. DEMESINOVA[1], G.K. KARIMOV[2], Z.B. DYUSEMBAEVA[2], N.K. MAMASHAYEV[1], D. MYRZAMURATOVA[1]

[1]S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan;
[2]City Clinical Hospital No. 7, Almaty, Republic of Kazakhstan

Abstract

Chronic cerebral ischemia (CCI) is one of the most common forms of cerebrovascular disease, which affects a significant number of patients, often leading to disability, cognitive impairment and dementia. The analysis of modern data on the pathogenesis and risk factors for the development of CCI, as well as on the mechanisms of action of Mexidol on various links in the pathogenesis of CCI. A systematic search was conducted in the PubMed, MEDLINE and Google Scholar databases, on Russian and English-language sites with open access publications on the problem of CCI and on the drug Mexidol in the period from 2014 to 2024. The analysis included randomized controlled trials, meta-analyses and original studies, excluded low-confidence studies, retrospective studies, literature reviews, systematic reports and descriptions of clinical cases. It has been established that the use of Mexidol leads to a significant regression of cognitive, emotional, autonomic and motor disorders in CCI. An important indicator of the effectiveness of Mexidol is the high degree of patient adherence to therapy. It is recommended to start treatment with injection of Mexidol, followed by a transition to tablet forms.

Keywords: *chronic cerebral ischemia, cognitive impairment, arterial hypertension, cerebrovascular diseases, Mexidol, neuroprotection, neurology.*

Information about the authors:
Turuspekova S.T. — https://orcid.org/0000-0002-4593-3053
Nurguzhaev E.S. — https://orcid.org/0000-0001-8110-9013
Nurzhanova R.B. — https://orcid.org/0000-0001-8838-8107
Demesinova B.C. — https://orcid.org/0000-0002-7302-6178
Karimov G.K. — https://orcid.org/0009-0008-9506-3499
Dyusembaeva Z.B. — https://orcid.org/0009-0006-9338-1886
Mamashayev N.K. — https://orcid.org/0000-0003-1686-2994
Myrzamuratova D. — https://orcid.org/0009-0003-8852-1838
Corresponding author: Turuspekova S.T. — e-mail: doctorsaule@mail.ru

To cite this article:
Turuspekova ST, Nurguzhaev ES, Nurzhanova RB, Demesinova BC, Karimov GK, Dyusembaeva ZB, Mamashayev NK, Myrzamuratova D. Modern aspects of chronic cerebral ischemia pathogenetic therapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(12):106–113. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2024124121106

В настоящее время хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) является серьезной проблемой во многих странах. ХИМ — наиболее частая причина инвалидизации, когнитивных расстройств, которые в значительной мере ухудшают качество жизни пациентов. Отмечаются увеличение количества госпитализаций пациентов с ХИМ и рост инвалидизации за последние десятилетия. Более того, на сегодняшний день наблюдается тенденция к значительному снижению возраста больных, страдающих ХИМ [1—3]. ХИМ является самой распространенной формой цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) и объединяет этиологически и патогенетически разнородные клинические состояния, возникающие вследствие поражения сосудов головного мозга и не связанные с перенесенными инсультами [1—5].

Существование ХИМ долгое время ставилось под сомнение, считалось, что не может быть структурного повреждения головного мозга без инсульта [5]. Сегодня доказано, что многие сосудистые заболевания, например длительная некорригированная артериальная гипертензия (АГ), без развития инсульта могут приводить к диффузным изменениям белого вещества головного мозга, а наличие гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) рассматривается как один из нейровизуализационных критериев ХИМ [4, 6].

Согласно опубликованным ВОЗ «Глобальным оценкам состояния здоровья», за 20-летний период количество случаев смерти от болезней системы кровообращения (БСК) возросло более чем на 2 млн и в 2019 г. достигло почти 9 млн [4]. Общая заболеваемость населения Республики Казахстан по БСК выросла за первые 6 мес 2023 г. на 6,3%: с 2879,6 до 3059,8 случаев на 100 тыс. населения, из которых ЦВЗ выросли на 30%: с 312,2 до 406,0 случаев на 100 тыс. населения. Приведенные данные демонстрируют необходимость повышения глобального внимания к проблеме профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, остающихся лидирующей причиной смертности во всем мире [2, 4].

В последнее время взгляды на патогенез ХИМ существенно пересмотрены. Основными этиологическими факторами ХИМ считаются АГ, атеросклеротические изменения сосудов и их комбинация. У пациентов без АГ поражение мелких артерий может быть обусловлено наследственными и воспалительными микроангиопатиями, амилоидной ангиопатией и другими сосудистыми патологиями. Существенное влияние на возникновение и прогрессирование ХИМ оказывают такие состояния, как ишемическая болезнь сердца с хронической сердечной недостаточностью, нарушения сердечного ритма, сахарный диабет, нарушения гемостаза, а также курение и злоупотребление алкоголем [2, 5]. Эти факторы могут вести к поражению как мелких, так и крупных артерий.

Головной мозг является одним из главных органов-мишеней при многих вышеуказанных патологических состояниях. Субклинические поражения головного мозга при АГ регистрируются у 44% пациентов, что почти вдвое превышает частоту поражения сердца и почек, выступающих в аналогичной роли органов-мишеней [5, 6]. Анатомо-физиологические особенности мозгового кровообращения делают базальные ганглии и глубинные отделы белого вещества головного мозга наиболее уязвимыми. Эти структуры тесно связаны с функцией лобных долей, поэтому ранние стадии ХИМ часто сопровождаются симптомами лобной дисфункции, обусловленной разобщением коры и подкорковых образований. Глубинные отделы белого вещества мозга расположены в «водораздельной зоне» на границе двух сосудистых бассейнов: каротидного и вертебробазилярного, что делает их особенно уязвимыми при заболеваниях магистральных сосудов головы. Длительно существующая неконтролируемая АГ или декомпенсированный сахарный диабет, провоцируя ангиопатию пенетрирующих артерий, также приводят к изменениям в этих структурах. Патологические процессы, затрагивающие как крупные, так и мелкие сосуды, могут вызывать поражение подкорковых образований и глубинного белого вещества [5—11].

Нарушения геморегуляции в головном мозге неизбежно приводят к дефициту энергетических ресурсов, необходимых для его нормального функционирования, что сопровождается развитием глутаматной эксайтотоксичности. Избыточная активация глутаматергических рецепторов провоцирует интенсивный вход кальция и натрия в нейроны, деполяризацию мембран, активацию потенциалзависимых кальциевых каналов и накопление кальция внутри клеток. Эти процессы запускают каскад патологических биохимических реакций, включая лактатацидоз, активацию внутриклеточных ферментов, усиление продукции оксида азота и развитие окислительного стресса [12—14].

Клиническая симптоматика на начальных стадиях ХИМ минимальна, так как эндогенные энергетические ресурсы еще некоторое время могут компенсировать энергодефицит, но по мере прогрессирования картина усугубляется.

Стадии ХИМ

Выделяют три стадии ХИМ. На I стадии преобладают признаки астении, жалобы на быструю утомляемость, забывчивость, невнимательность, рассеянность, головокружение, шум в голове, неустойчивость при ходьбе, нару-

шения сна. Важно выявить наличие легких нейродинамических когнитивных нарушений (ЛКН). Пациенты могут испытывать затруднения только при повышенных эмоциональных, умственных или физических нагрузках. ХИМ II стадии (субкомпенсации) проявляется эмоциональными и двигательными расстройствами, нарушениями памяти в виде синдрома умеренных когнитивных нарушений (УКН), а также ухудшением координации. ХИМ III стадии (декомпенсации) характеризуется грубыми нарушениями памяти (при этом активных жалоб на когнитивные нарушения (КН) пациент обычно не предъявляет), поведенческими и речевыми расстройствами, значительными нарушениями ходьбы и равновесия с частыми падениями. Пациент становится зависимым от посторонней помощи.

КН развиваются на более ранних этапах, чем другие церебральные симптомы, и являются ключевым диагностическим критерием ХИМ [2, 5, 11]. Ранее при диагностике ХИМ большое внимание уделялось наличию очаговой микросимптоматики, включающей рефлексы орального автоматизма, асимметрию носогубных складок, усиление сухожильных рефлексов, тремор при выполнении координаторных проб и др. Однако клинический опыт показал, что такие изменения нередко являются неспецифичными или могут быть обусловлены иными заболеваниями [15].

Показано, что наиболее важным клиническим критерием ХИМ остаются КН [2, 5]. Сосудистые КН, развивающиеся при отсутствии инсультов, имеют преимущественно подкорковый характер. Это связано с тем, что безынсультные сосудистые поражения мозга преимущественно обусловлены патологией мелких сосудов, включая гипертензивную, диабетическую и другие микроангиопатии [1]. КН существенно повышают риск развития деменции, частота случаев которой достигает 10—15% в год, а за 4—5-летний период наблюдения у 70—100% пациентов УКН трансформируются в деменцию [16—18]. ЛКН сосудистого генеза считаются прогностически неблагоприятными, поскольку смертность среди таких пациентов в 2,4 раза выше, чем у лиц аналогичной возрастной группы в общей популяции. ЛКН могут вызывать беспокойство у пациента, подтверждаться отклонениями результатов нейропсихологических тестов, приводить к снижению качества жизни [19]. Таким образом, КН являются проявлениями мозговых функциональных изменений, связанных с микроангиопатиями различного генеза (АГ, сахарный диабет и т.д.), приводящих на фоне постепенно прогрессирующей недостаточности кровоснабжения головного мозга к формированию сосудистой энцефалопатии [20].

Подкорковые КН характеризуются относительной сохранностью памяти, которая нарушается в умеренной степени и по неспецифическому типу. Основой подобных мнестических расстройств является затрудненное воспроизведение ранее усвоенной информации при сохраненной способности к ее запоминанию.

Ранними проявлениями ХИМ являются замедление темпа когнитивной активности, снижение способности к длительному сосредоточению внимания. Это приводит к тому, что выполнение любой интеллектуальной деятельности требует больше времени и усилий. В процессе работы пациенты легко отвлекаются, быстро утомляются и испытывают сложности с доведением начатого до завершения [21]. Прогрессирующее снижение когнитивных функций вплоть до развития деменции является наиболее тяжелым проявлением ХИМ [21, 22].

Выделяют ряд проблем, затрудняющих своевременную диагностику КН. Одной из них является недостаточная информированность населения, что приводит к позднему обращению за медицинской помощью. Это в свою очередь снижает эффективность лечения, поскольку на поздних стадиях заболевания морфологические изменения, лежащие в основе КН, становятся необратимыми [23, 24]. Еще одной причиной задержки диагностики является недостаточное применение врачами общей практики, неврологами, психиатрами и другими специалистами простых и доступных скрининговых методов нейропсихологического обследования [23].

Существует широкий спектр методов нейропсихологической и инструментальной диагностики КН. Для повседневной практики рекомендуется использовать ограниченное количество скрининговых инструментов, которые позволяют эффективно выявлять разнообразные нарушения при минимальных временных затратах со стороны специалиста [24]. Нейропсихологическое обследование включает оценку состояния таких функций, как память, речь, восприятие, праксис, мышление и внимание.

Одним из самых распространенных способов определения интеллектуального дефицита является тест Mini-Cog, его чувствительность для выявления деменции составляет 76%, специфичность — 73% [25]. Популярными являются Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) и Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МоСА-тест). Шкала МоСА превосходит MMSE в идентификации УКН, оба теста оказались точными в обнаружении болезни Альцгеймера (БА). При обнаружении УКН чувствительность теста MMSE составила 18%, тогда как МоСА — 90%. При умеренной степени БА чувствительность MMSE составила 78%, а МоСА — 100%. Специфичность была превосходной как для MMSE, так и для МоСА (100 и 87% соответственно) [26, 27]. Учитывая высокую распространенность хронического прогрессирующего поражения головного мозга и его способность приводить к инвалидности, особенно важна ранняя диагностика ХИМ, невозможная без оценки когнитивной сферы, а также своевременная коррекция сосудистых факторов риска, лежащих в основе этого состояния. Раннее начало нейропротективной терапии играет ключевую роль в предотвращении развития тяжелых осложнений.

Одним из наиболее эффективных способов замедления прогрессирования ХИМ является воздействие на сосудистые факторы риска: проведение адекватной антигипертензивной терапии, коррекция нарушений углеводного и липидного обмена, улучшение метаболизма мозговой ткани. В последние годы растет интерес к исследованию связи между патологическими процессами, происходящими при ХИМ (снижение дыхательной мощности митохондрий вследствие гипоксии и ацидоза, нарушение процессов свободнорадикального окисления, микрогемоциркуляции и развитие дисфункции эндотелия), и нарушениями гомеостаза микро- и макроэлементов. Эти данные предполагают необходимость включения препаратов, корректирующих эти изменения, в терапию ХИМ. Раннее применение энергокорректоров — путь к сохранению жизнеспособности нервной ткани при острой и хронической ишемии.

К лекарственным средствам, воздействующим на процессы энергетического обмена в митохондриях, относятся препараты — регуляторы энергетического обмена (РЭО). Нарушения энергетического обмена напрямую способству-

ют развитию окислительного стресса, деструкции мембран, расстройств нейромедиаторных систем, ослаблению нейротрофических и нейропластических процессов. Препараты данной группы обладают потенциалом не только для повышения энергообеспечения нейронов, но и для оказания комплексного цитопротективного эффекта.

Одно из наиболее перспективных химических соединений — этилметилгидроксипиридина сукцинат: оригинальным препаратом является Мексидол. Мексидол — синтетический антиоксидант, представляет собой сочетание этилметилгидроксипиридина и сукцината (соли янтарной кислоты), средство, во многих отношениях отличающееся от классических нейропротекторов. Препарат обладает мультимодальным механизмом действия, основными компонентами которого являются антиоксидантный, антигипоксантный и мембранопротективный эффекты, способен уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов, восстанавливать нейромедиаторный баланс, улучшать энергетический статус клетки. Мексидол оказывает ноотропный, антиамнестический, анксиолитический и антистрессорный эффекты [28—30]. Отмечено позитивное влияние Мексидола на макро- и микроэлементный гомеостаз при ХИМ [31].

Уникальность Мексидола определяется воздействием на три основных механизма развития клинической картины ХИМ: нейрометаболический, мембраностабилизирующий и нейромедиаторный. Мексидол проникает через гематоэнцефалический барьер и, обладая тропностью к тканям и структурам мозга, эффективно защищает от окислительного стресса, восполняет дефицит эндогенной янтарной кислоты в условиях хронической ишемии, включаясь во все реакции энергообеспечения нейронов. Мексидол реализует прямое защитное действие в отношении митохондрий, способствуя нормализации биохимических процессов в цикле Кребса, повышая активность процессов окислительного фосфорилирования и интенсивность синтеза АТФ. Мексидол оказывает влияние на конформационное состояние белковых макромолекул синаптических мембран и обладает неспецифическим модулирующим эффектом в отношении различных нейромедиаторных систем. Мексидол повышает сродство рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) к ГАМК, активирует дофамин- и холинергические процессы и ослабляет глутаматную эксайтотоксичность [32].

В клинической практике отмечена высокая антиишемическая эффективность Мексидола в комплексном лечении на фоне стандартной терапии при различных формах цереброваскулярной патологии [32].

В 2015 г. было проведено клиническое исследование, направленное на оценку эффективности и безопасности применения Мексидола у пациентов с ХИМ. Результаты исследования убедительно подтвердили клиническую эффективность и безопасность Мексидола у данной категории больных. Мексидол способствовал значительному регрессу двигательных расстройств, психоэмоциональных нарушений, а также повышению качества жизни пациентов с ХИМ [33].

Далее, в 2019 г., было проведено исследование изучения эффективности и безопасности новой схемы последовательного применения Мексидола и Мексидола ФОРТЕ 250 у больных с ХИМ на фоне АГ и атеросклероза, в котором использовалась эффективная последовательная схема терапии: парентеральная форма в начале лечения (по 500 мг в/в капельно в течение 14 сут) с последующим переходом на таблетированную форму Мексидол ФОРТЕ 250, по 750 мг/сут (по 1 таблетке 3 раза в сутки) на протяжении 60 сут. Данная схема позволяет максимально раскрыть терапевтический потенциал Мексидола. Полученные результаты свидетельствовали об эффективности и безопасности Мексидола в рамках последовательной терапии у пациентов с ХИМ на фоне АГ и атеросклероза. Наиболее значимая положительная динамика была отмечена по модифицированному опроснику субъективных неврологических симптомов (ОСНС), шкале оценки астении (MFI-20) и шкале оценки результативности двигательной активности (шкала Тинетти). Дополнительным косвенным признаком эффективности терапии Мексидолом является высокая (100%) приверженность пациентов лечению. Этому, безусловно, способствовали новая двойная дозировка Мексидол ФОРТЕ 250 — 250 мг в 1 таблетке, что значительно упрощает режим фармакотерапии (всего 1 таблетка 250 мг на прием вместо 2 таблеток по 125 мг) и высокая (93,3%) оценка по CGI врача [34, 35].

Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с ХИМ препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование МЕМО), проведенное в 2021 г., убедительно продемонстрировало высокую клиническую эффективность длительной последовательной терапии этими препаратами и безопасность, сопоставимую с плацебо. Пациентам 1-й группы Мексидол назначался внутривенно 500 мг 1 раз в сутки на протяжении 14 сут, далее Мексидол ФОРТЕ 250 назначался перорально по 250 мг 3 раза в сутки в течение последующих 60 сут; пациенты 2-й группы в аналогичном режиме получали плацебо.

Результаты исследования показали статистически значимое преимущество лечения Мексидолом над плацебо, достигнутое по следующим параметрам. Установлено улучшение состояния когнитивных функций в виде прироста на 4,22 балла по шкале МоСА (итоговый суммарный балл — 26,22, что является нормой) и на 2,17 балла в группе плацебо (итоговый суммарный балл — 24,17, что свидетельствует о наличии КН); прирост на 8 баллов при выполнении теста замены цифровых символов (в группе плацебо — 5 баллов). Наблюдалось статистически значимое снижение выраженности астении по шкале MFI-20 (на 8,33 балла в группе Мексидола и на 4,8 балла в группе плацебо). Отмечено статистически значимое снижение уровня тревоги по шкале Бека (на 3 балла в группе Мексидола и на 1 балл в группе плацебо). Выявлено статистически значимое снижение уровня вегетативных проявлений по шкале Вейна (на 5 и 2 балла соответственно). Установлено статистически значимое уменьшение выраженности нарушений равновесия и ходьбы по шкале Тинетти (на 5 и 2 балла соответственно). Также зарегистрировано статистически значимое увеличение показателей качества жизни по опроснику SF-36 (на 5 и 1 балл соответственно). Лечение Мексидолом имело благоприятный профиль безопасности при длительной последовательной терапии, сопоставимый с плацебо [36].

Также были проведены субанализы исследования МЕМО — эффективность лечения оценивалась у пациентов с АГ и в различных возрастных группах: 40—60, 61—75 и 76—90 лет, которые продемонстрировали сохранение эффективности как в случае комобридности ХИМ и АГ, так

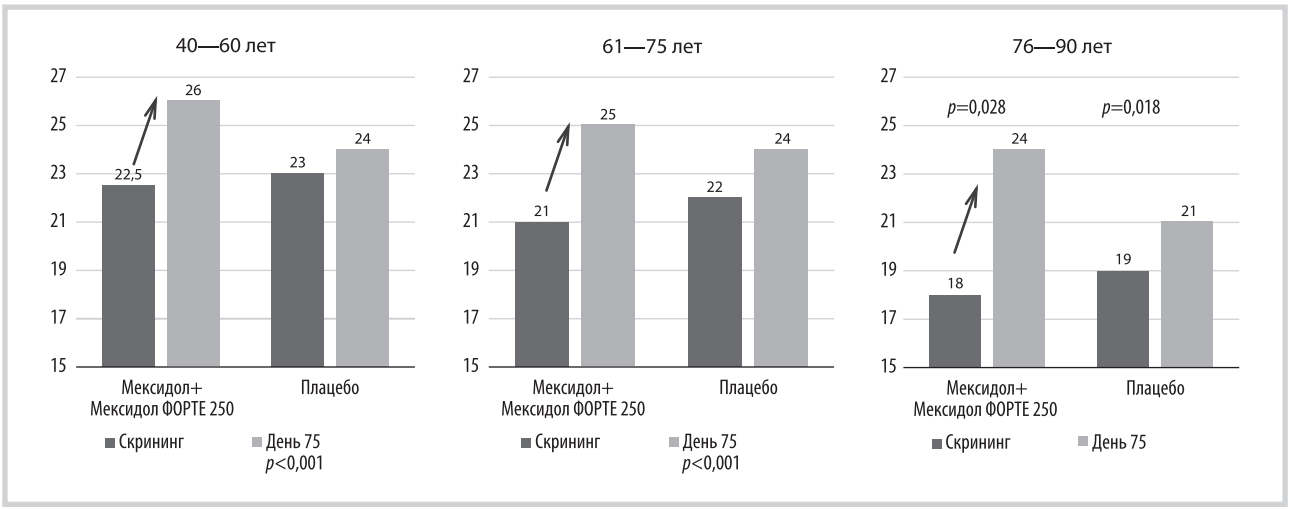


Рис. 1. **Динамика результатов оценки по шкале МоСА у пациентов различных возрастных групп.**

Fig. 1. **Change over time of MoCA scores in patients of different age groups.**

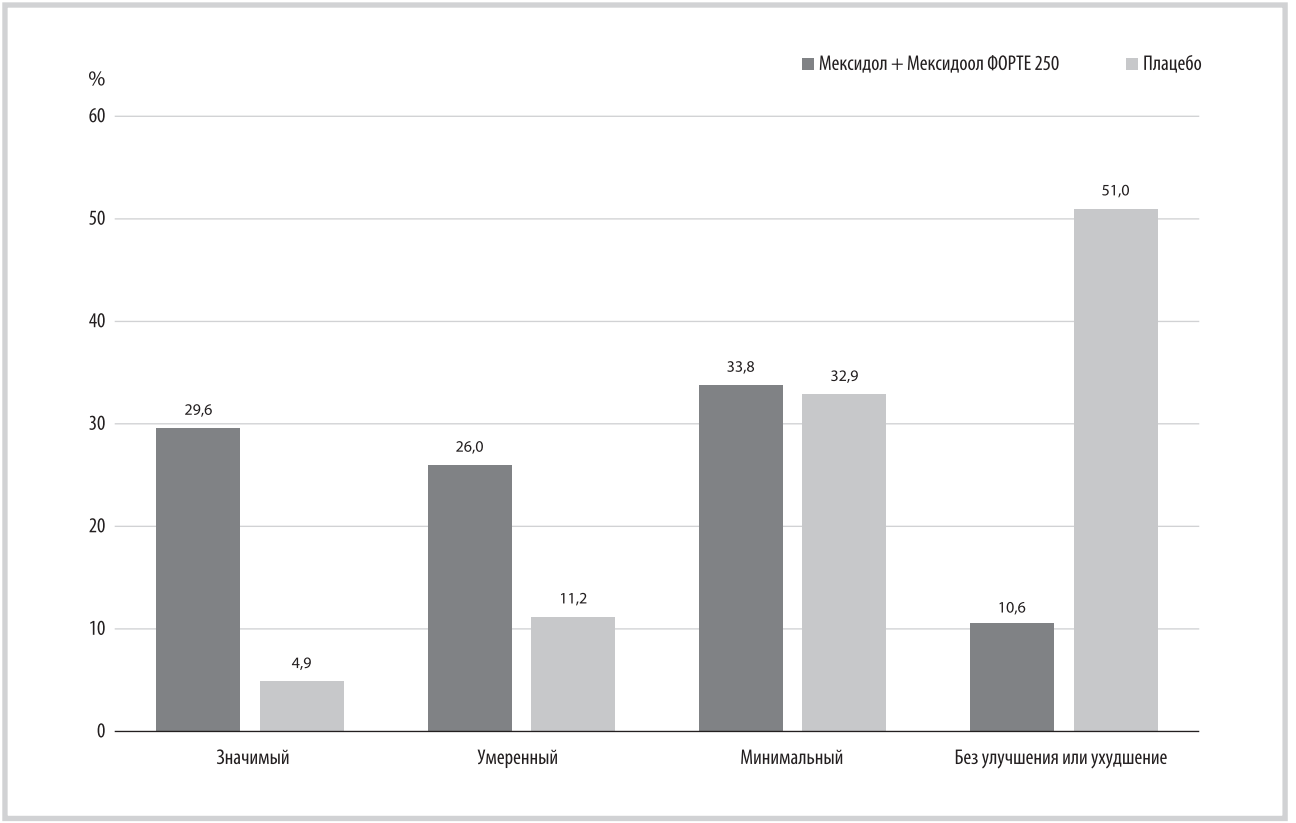


Рис. 2. **Индекс эффективности лекарственного средства у пациентов с АГ.**

Fig. 2. **Drug efficacy index in patients with hypertension.**

и во всех исследуемых возрастных группах [37—40]. Оценивались нейропсихологические показатели до начала лечения и на 75-й день терапии по всем вышеуказанным шкалам. Было выявлено уменьшение выраженности когнитивных, эмоциональных и двигательных нарушений в группах 40—60 и 61—75 лет через 75 дней терапии у больных, получавших как Мексидол, так и плацебо, однако у пациентов, получавших Мексидол, улучшение показателей оказалось более значимым **(рис. 1)**. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности проведения длительной последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 у пациентов разного возраста с ХИМ [37].

В проведенном субанализе у пациентов с АГ в соответствии с данными шкалы общего клинического впечатления (GCI-E) отмечалось более частое наступление положительного терапевтического эффекта, описываемого как улуч-

шение разной степени выраженности **(рис. 2)** [38]. На фоне применения Мексидола у пациентов с ХИМ через 75 дней терапии имелись более выраженные улучшения когнитивных и двигательных функций, повышение качества жизни, уменьшение тяжести вегетативных нарушений, астении и тревожности по сравнению с плацебо. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения Мексидола для лечения ХИМ у пациентов разного возраста, в том числе при АГ, с целью защиты головного мозга, который является органом-мишенью при АГ.

В дальнейших исследованиях на фоне лечения Мексидолом отмечено улучшение как самочувствия, так и объективного состояния больных. Установлены статистически значимые улучшение состояния когнитивных функций, регресс тревожных и депрессивных нарушений, а также астенического синдрома. У большинства пациентов имел место полный регресс или значительное уменьшение выраженности неврологического дефицита, в первую очередь нарушений мелкой моторики, вестибулярных и атактических расстройств [41, 42].

Изучение эффективности и безопасности последовательной терапии препаратами Мексидол (500 мг 1 раз в сутки в течение 14 сут, в/в) и Мексидол ФОРТЕ 250 (250 мг 3 раза в сутки 60 дней) у больных ХИМ в амбулаторных условиях подтвердило положительное влияние на выраженность неврологических, когнитивных и эмоциональных проявлений ХИМ при сопоставлении с группой сравнения. Лечение приводило к уменьшению выраженности КН, снижению уровня тревоги, выраженности астении, улучшению общей двигательной активности [43].

Заключение

Основным преимуществом антиоксиданта и антигипоксанта Мексидола является его мультимодальное воздействие, включающее мембранопротективный и нейропротективный эффекты, активизацию нейропластичности, а также Мексидол оказывает ноотропный, антиамнестический, анксиолитический и антистрессорный эффекты. Дополнительно Мексидол оказывает благоприятное воздействие на сопутствующую кардиоваскулярную и метаболическую патологию, а простота схемы лечения делает его удобным и эффективным средством для клинического применения. Опыт использования препарата демонстрирует хороший профиль безопасности и отличную переносимость, независимо от дозировки. Существенных побочных эффектов не выявлено, что особенно важно для пожилых пациентов с ХИМ и другими хроническими заболеваниями.

Таким образом, клиническая эффективность, безопасность применения и хорошая переносимость препарата Мексидол позволяют рекомендовать длительную последовательную терапию в виде инъекций по 500 мг в/в в течение 14 дней с последующим переходом на таблетки Мексидол ФОРТЕ 250 по 250 мг 3 раза в сутки в течение 2 мес для лечения пациентов с ХИМ в качестве эффективного средства патогенетической терапии когнитивных, эмоциональных, вегетативных и двигательных нарушений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Диагностика и лечение хронической ишемии головного мозга (клинический разбор). *Медицинский совет*. 2018;18:44-49.
Zakharov VV, Vakhina NV. Diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia (clinical analysis). *Meditsinskiy sovet*. 2018;18:44-49. (In Russ.).
https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-44-49
2. Туруспекова С.Т., Нургужаев Е.С., Нуржанова Р.Б. и др. Хроническая ишемия головного мозга: современные подходы к терапии (обзор литературы). *Медицина (Алматы)*. 2021;4(226):28-38.
Turuspekova ST, Nurguzhaev ES, Nurzhanova RB, et al. Chronic cerebral ischemia: modern approaches to therapy (literature review). *Medicina (Almaty)*. 2021;4(226):28-38. (In Russ.).
3. Выговская С.Н., Нувахова М.Б., Дорогинина А.Ю. и др. Хроническая ишемия головного мозга — от правильной диагностики к адекватной терапии. *РМЖ*. 2015;12:694.
Vygovskaya SN, Nuvakhova MB, Doroginina AY, et al. Chronic cerebral ischemia — from correct diagnosis to adequate therapy. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015;12:694. (In Russ.).
4. World Health Organization. *WHO reveals leading causes of death and disability worldwide 2000-2019*. 2020. Accessed October 03, 2017.
https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019
5. Парфенов В.А. *Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства*. М.: ИМА-ПРЕСС, 2017.
Parfenov VA. *Discirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders*. M.: IMA-PRESS; 2017. (In Russ.).
6. Saji N, Ogama N, Toba K, et al. White matter hyperintensities and geriatric syndrome: An important role of arterial stiffness. *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15 Suppl 1:17-25.
https://doi.org/10.1111/ggi.12673
7. Anbar R, Jones S, Chaturvedi N, et al. Associations of carotid atherosclerosis with cognitive function and brain health: Findings from a UK tri-ethnic cohort study. *Atheroscler Plus*. 2024;55:39-46.
https://doi.org/10.1016/j.athplu.2024.01.002
8. Suri S, Mackay CE, Kelly ME, et al. Reduced cerebrovascular reactivity in young adults carrying the APOE ε4 allele. *Alzheimers Dement*. 2015;11(6):648-657.e1.
https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.05.1755
9. Kazibwe R, Schaich CL, Muhammad AI, et al. Effect of vigorous-intensity physical activity on incident cognitive impairment in high-risk hypertension. *Alzheimer's Dement*. 2024;27(7):1-11.
https://doi.org/10.1002/alz.13887
10. Dhana A, DeCarli C, Dhana K, et al. Association of Subjective Memory Complaints With White Matter Hyperintensities and Cognitive Decline Among Older Adults in Chicago. *JAMA Netw Open*. 2022;5(4):e227512.
https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.7512
11. Suri S, Chiesa ST, Zsoldos E, et al. Longitudinal aortic stiffness is associated with brain microstructure and cognition: A voxel-wise magnetic resonance imaging study. *Alzheimer's Dement*. 2020;16:e041822.
https://doi.org/10.1002/alz.041822
12. Chamorro A, Dirnagl U, Urra X, et al. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurology*. 2016;15(18):869-881.
https://doi.org/10.1017/cjn.2021.223
13. Ramanathan M, Abdul KK, Justin A. Low dose of L-glutamic acid attenuated the neurological dysfunctions and excitotoxicity in bilateral common carotid artery occluded mice. *Behav Pharmacol*. 2016;27(7):615-622.
https://doi.org/10.1097/fbp.0000000000000256
14. Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Роль эксайтотоксичности в патогенезе повреждений головного мозга при ишемии. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2019;18(1):67-72.
Bon EI, Maksimovich NE. The role of excitotoxicity in the pathogenesis of brain damage in ischemia. *Vestnik Smolenskoi Gosudarstvennoi Meditsinskoi Akademii*. 2019;18(1):67-72. (In Russ.).
15. Вахнина Н.В., Захаров В.В. Нарушения походки и постуральной устойчивости при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(1):78-84.

Vakhnina NV, Zakharov VV. Gait disturbances and postural stability in dyscirculatory encephalopathy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(1):78-84. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20171171178-84

16. Доценко Н.Я., Боев С.С., Шехунова И.А. и др. Артериальная гипертензия как фактор риска развития когнитивных нарушений и вопросы вторичной профилактики. *Therapia*. 2015;7-8:100.
Dotsenko NY, Boev SS, Shekhunova IA, et al. Arterial hypertension as a risk factor for cognitive impairment and secondary prevention. *Therapia*. 2015;7-8:100. (In Russ.).

17. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneap Minn)*. 2016;22(2):404-418.
https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000313

18. Левин О.С. *Диагностика и лечение когнитивных нарушений и деменции в клинической практике*. М.: МедПрессинформ, 2023.
Levin OS. *Diagnosis and treatment of cognitive impairments and dementia in clinical practice*. M.: MedPressinform, 2023. (In Russ.).

19. Старчина Ю.А., Захаров В.В. Степень тяжести и терапия когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):119-124.
Starchina YA, Zakharov VV. Severity and therapy of cognitive impairments. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2021;13(3):119-124. (In Russ.).
https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-119-124

20. Туруспекова С.Т., Атантаева Э.Б., Нургалиева Л.Б. и др. Артериальная гипертензия как предиктор синдрома деменции. *Medicine (Almaty)*. 2016;9(171):75-82.
Turuspekova ST, Atantaeva EB, Nurgaliyeva LB, et al. Arterial hypertension as a predictor of dementia syndrome. *Medicine (Almaty)*. 2016;9(171):75-82. (In Russ.).

21. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. *Когнитивные расстройства*. М.: Группа Ремедиум, 2014.
Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Cognitive disorders*. M.: Remedium Group, 2014. (In Russ.).

22. Камчатнов П.Р., Воробьева О.В., Рачин А.П. Коррекция эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(4):52-56.
Kamchatnov PR, Vorobyeva OV, Rachin AP. Correction of emotional and cognitive impairments in patients with chronic cerebral ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(4):52-56. (In Russ.).

23. Локшина А.Б. Тяжелая деменция: диагностика, ведение пациентов, профилактика осложнений. *Российский психиатрический журнал*. 2017;4:53-60.
Lokshina AB. Severe dementia: diagnosis, patient management, complication prevention. *Rossiiskii Psikhiatricheskii Zhurnal*. 2017;4:53-60. (In Russ.).

24. Курбанова М.М., Галаева А.А., Стефановская Е.В. и др. Современные методы диагностики когнитивных нарушений. *Российский семейный врач*. 2020;24(1):35-44.
Kurbanova MM, Galaeva AA, Stefanovskaya EV, et al. Modern methods of cognitive impairment diagnostics. *Rossiiskii Semeinyi Vrach*. 2020;24(1):35-44. (In Russ.).

25. Seitz D, Chan C, Newton H, et al. Mini-cog for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias within a primary care setting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2(2):CD011415.
https://doi.org/10.1002/14651858.cd011415.pub2

26. Pinto T, Machado L, Bulgacov T, et al. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD) in the elderly? *Int Psychogeriatr*. 2019;31(4):491-504.
https://doi.org/10.1017/s1041610218001370

27. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué-i-Figuls M, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(3):CD010783.
https://doi.org/10.1002/14651858.cd010783.pub2

28. Воронина Т.А. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике. *Русский медицинский журнал*. 2016;7:434-438.
Voronina TA. Pioneer of antioxidant neuroprotection. 20 years in clinical practice. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2016;7:434-438. (In Russ.).

29. Михайлова С.А. Нейропротекция при артериальной гипертензии и транзиторной ишемической атаке. Мексидол в клинике и эксперименте. М., *PHMOT*. 2019;214-215.
Mikhaylova SA. Neuroprotection in arterial hypertension and transient ischemic attack. Mexidol in clinic and experiment. M., *RNMOT*. 2019;214-215. (In Russ.).

30. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стельмашук Е.В. и др. Изучение нейропротективного действия Мексидола на клеточной модели глутаматного стресса. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(12):71-77.
Gromova OA, Torshin IY, Stelmashuk EV, et al. Study of Mexidol's neuroprotective effect in a cellular model of glutamate stress. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(12):71-77. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro201711712171-77

31. Бережная С.В., Якупов Э.З., Захаров Ю.А. Эффективность комбинированной терапии Мексидолом и Церебролизином хронической ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(5):23-27.
Bereznaya SV, Yakupov EZ, Zakharov YA. The efficacy of combined therapy with Mexidol and Cerebrolysin in chronic cerebral ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(5):23-27. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20161165123-27

32. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стаховская Л.В. и др. Опыт применения Мексидола в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(10):97-107.
Gromova OA, Torshin IY, Stakhovskaya LV, et al. Experience of Mexidol application in neurological practice. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(10):97-107. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro201811810197

33. Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И. Результаты исследования эффективности и безопасности применения Мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;2:71-74.
Chukanova EI, Chukanova AS, Mamaeva HI. Results of the study on the efficacy and safety of Mexidol in patients with chronic cerebral ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;2:71-74. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20151152171-74

34. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. 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;119:939-945.
Chukanova EI, Chukanova AS. Efficacy and safety of Mexidol FORTE 250 in the framework of sequential therapy in patients with chronic cerebral ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119:939-945. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro201911909139

35. Грибачева И.А., Попова Т.Ф., Петрова Е.В. и др. Возможности мультимодальной нейропротекции у пациентов с хронической ишемией головного мозга на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):19-26.
Gribacheva IA, Popova TF, Petrova EV, et al. Opportunities for multimodal neuroprotection in patients with chronic cerebral ischemia against the background of arterial hypertension and atherosclerosis. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2023;15(2):19-26. (In Russ.).
https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-19-26

36. Федин А.И., Захаров В.В., Танашян М.М. 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.
Fedin AI, Zakharov VV, Tanashyan MM, et al. Results of the international multicenter randomized double-blind placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of sequential therapy in patients with chronic cerebral ischemia with Mexidol and Mexidol FORTE 250 (MEMO study). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(11):7-16. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20211211117

37. Захаров В.В., Ткачева О.Н., Мхитарян Э.А. и др. Эффективность Мексидола у пациентов разных возрастных групп с хронической ишемией головного мозга с когнитивными нарушениями (результаты субанализа международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования MEMO). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2022;122(11-2):73-80.
Zakharov VV, Tkacheva ON, Mkhitaryan EA, et al. Efficacy of Mexidol in patients of different age groups with chronic cerebral ischemia and cognitive impairments (results of the subanalysis of the international multicenter randomized double-blind placebo-controlled MEMO study). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(11-2):73-80. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202212211273

38. Захаров В.В., Остроумова О.Д., Кочетков А.И. и др. Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препа-

ратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 (исследование МЕМО): результаты субанализа у пациентов с артериальной гипертонией. *Терапия*. 2023;9(1):145-159.
Zakharov VV, Ostroumova OD, Kochetkov AI, et al. International multicenter randomized double-blind placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of sequential therapy in patients with chronic cerebral ischemia with Mexidol® and Mexidol® FORTE 250 (MEMO study): results of the subanalysis in patients with arterial hypertension. *Terapiya*. 2023;9(1):145-159. (In Russ.).
https://doi.org/10.18565/therapy.2023.1.145-159

39. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Бутранова О.И. Безопасность Мексидола® (этилметилгидроксипиридина сукцината) у взрослых пациентов разных возрастных групп. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):77-82.
Ushkalova EA, Zyryanov SK, Butranova OI. Safety of Mexidol® (ethylmethylhydroxypyridine succinate) in adult patients of different age groups. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):77-82. (In Russ.).
https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-5-77-82

40. Мартынов А.И., Танашян М.М., Малявин А.Г. и др. Резолюция Совета экспертов «Возможности нейропротективной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и когнитивными нарушениями». *Терапия*. 2023;9(10):148-158.
Martynov AI, Tanashyan MM, Malyavin AG, et al. Resolution of the Expert Council «Possibilities of neuroprotective therapy in patients with arterial hypertension and cognitive disorders». *Terapija*. 2023;9(10):148-158. (In Russ.).
https://doi.org/10.18565/therapy.2023.10.148-158

41. Журавлева М.В., Камчатнов П.Р., Васюкова Н.С. и др. Результаты клинических исследований эффективности и безопасности применения препаратов этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(11):29-39.
Zhuravleva MV, Kamchatnov PR, Vasyukova NS, et al. Results of clinical studies on the efficacy and safety of ethylmethylhydroxypyridinosuccinate in patients with chronic cerebral ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(11):29-39. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202212211129

42. Антипенко Е.А., Шулындин А.В., Беляков К.М. Нейрометаболическая терапия умеренных когнитивных расстройств у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(3):42-51.
Antipenko EA, Shulyndin AV, Belyakov KM. Neurometabolic therapy of moderate cognitive disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(3):42-51. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202412403142

43. Визило Т.Л., Арефьева Е.Г. Повышение эффективности фармакотерапии у коморбидных пациентов с хронической ишемией головного мозга в амбулаторных условиях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(3):51-55.
Vizilo TL, Arefieva EG. Improving the effectiveness of pharmacotherapy in comorbid patients with chronic cerebral ischemia in outpatient settings. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(3):51-55. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202312303151

Поступила 19.11.2024
Received 19.11.2024
Принята к печати 06.12.2024
Accepted 06.12.2024