Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2024, т. 124, №4, с. 108–117
https://doi.org/10.17116/jnevro2024124041108

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2024, vol. 124, no. 4, pp. 108–117
https://doi.org/10.17116/jnevro2024124041108

Результаты когортного одноцентрового рандомизированного исследования модулирующего эффекта препарата Мексидол в реабилитации пациентов, перенесших острую церебральную недостаточность

© А.А. БЕЛКИН, В.А. БЕЛКИН, И.Е. ВАСИЛЬЧЕНКО, Е.А. ПИНЧУК

АНО «Клинический институт мозга», Свердловская область, Березовский, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка эффекта фармакологической модуляции реабилитационного процесса препаратом Мексидол в качестве адъювантного компонента реабилитационного лечения когнитивно-эмоциональных нарушений у пациентов, перенесших острую церебральную недостаточность (ОЦН) вследствие острого нарушения мозгового кровообращения или черепно-мозговой травмы.

Материал и методы. Проведено рандомизированное интервенционное проспективное исследование, которое состояло из 5 визитов. Пациенты разделены на группы основную (ОГ, *n*=30, получали стандартную терапию и Мексидол в/в 500 мг/сут 10 дней с последующим назначением препарата Мексидол ФОРТЕ 250 перорально по 1 таблетке 3 раза в сутки 8 нед) и сравнения (ГС, *n*=30, получали только стандартную терапию в течение 66 дней).

Результаты. В ОГ отмечено сопоставимое с ГС улучшение когнитивных функций ($p<0,001$) (в обеих группах улучшение результатов выполнения теста Шульте по критериям «эффективность работы» и «суммарное время выполнения», по шкале МоСА (на визите 5 — 23,8±2,6 и 22,9±3,0 балла, $p=0,227$)). Показано значимое превосходство ОГ над ГС по таким показателям, как уменьшение выраженности тревоги (шкала HADS), визит 4 — 2,6±2,4 против 4,4±2,4 балла ($p=0,004$), и депрессии (шкала Бека), визит 3 — 7,5±4,5 против 11,4± 5,6 балла ($p=0,005$). Отмечена тенденция превосходства ОГ по показателям мышечной силы (шкала MRC), визит 4 — 3,3±5,1 против 2,1±2,2 балла ($p=0,051$) и уровня жизнедеятельности (по ШРМ), визит 5 — 2,9±0,7 против 3,3±0,6 балла ($p=0,053$). Доказано статистически значимое повышение уровня мобильности пациентов ОГ по сравнению с ГС (разница значений индекса Ривермид на визите 5 — 10,3±2,8 и 8,0±2,8 балла, $p=0,006$), среднее повышение индекса Ривермид к визиту 5 — 5,4±2,1 против 3,4±1,6 баллов ($p<0,001$). Выявлено снижение баллов синдрома последствий интенсивной терапии (ПИТС) в обеих группах, статистически значимое снижение выраженности ПИТС по отношению к предыдущему визиту выявлено только в ОГ ($p<0,001$). В ОГ также определялись лучшие, по сравнению с контролем, показатели динамики систолической скорости мозгового кровотока и коэффициента овершута. В исследовании не было зарегистрировано нежелательных явлений (НЯ).

Заключение. Продемонстрирован положительный модулирующий эффект препарата Мексидол в отношении ускорения восстановления толерантности к когнитивным нагрузкам, улучшения психоэмоционального фона за счет снижения симптомов тревоги и депрессии и вторичного улучшения результатов двигательной реабилитации в раннем восстановительном периоде у пациентов, перенесших ОЦН, в том числе с проявлениями ПИТС. В ходе исследования не зарегистрировано НЯ и значимых отличий жизненно важных функций, что указывает на сопоставимую безопасность терапии в ОГ и ГС.

Ключевые слова: *острая церебральная недостаточность, Мексидол, этилметилгидроксипиридина сукцинат, шкала Бека, модулирующий эффект, MexidolNeuro2023.*

Информация об авторах:
Белкин А.А. — https://orcid.org/0000-0002-0544-1492
Белкин В.А. — https://orcid.org/0000-0002-4043-743X
Васильченко И.Е. — https://orcid.org/0009-0007-2133-5626
Пинчук Е.А. — https://orcid.org/0000-0003-2336-5937
Автор, ответственный за переписку: Белкин А.А. — e-mail: clinic@neuro-clinic.ru

Как цитировать:
Белкин А.А., Белкин В.А., Васильченко И.Е., Пинчук Е.А. Результаты когортного одноцентрового рандомизированного исследования модулирующего эффекта препарата Мексидол в реабилитации пациентов, перенесших острую церебральную недостаточность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(4):108–117. https://doi.org/10.17116/jnevro2024124041108

Results of a cohort single-center randomized study of the modulating effect of the drug Mexidol in the rehabilitation of patients who suffered acute cerebral insufficiency

© A.A. BELKIN, V.A. BELKIN, I.E. VASILCHENKO, E.A. PINCHUK

Clinical Institute of the Brain, Sverdlovsk Region, Berezovsky, Russia

Abstract

Objective. Evaluation of the effect of pharmacological modulation of the rehabilitation process with the drug mexidol as an adjuvant component of the rehabilitation treatment of cognitive-emotional disorders in patients who have suffered acute cerebral insufficiency (ACI) due to acute cerebrovascular accident or traumatic brain injury.

Material and methods. The study was conducted as a randomized interventional prospective study and consisted of 5 visits. Patients were divided into 2 groups: main (n=30, standard therapy + Mexidol IV 500 mg per day for 10 days, followed by Mexidol FORTE 250 orally, 1 tablet 3 times a day for 8 weeks) and control (n=30, standard therapy for 66 days).

Results. The study randomized 60 patients who underwent ACN and received rehabilitation treatment in accordance with regional routing. In the main group, there was an improvement in cognitive functions comparable to the control group (p<0.001, in both groups there was an improvement in the Schulte test «work efficiency» and «total execution time», according to the MoCA scale (visit 5 — 23.8±2.6 vs 22.9±31, p=0.227). A significant superiority of the main group over the control group was shown in such indicators as a decrease in anxiety (according to the HADS scale) (visit 4 — 2.6±2.4 vs 4.4±2.4, p=0.004), a decrease in the severity of depression (according to the Beck scale) (visit 3 — 7.5±4.5 vs 11.4±5.6, p=0.005). There was a tendency for the main group to be superior in terms of muscle strength (according to the MRC scale (visit 4 — 3.3±5.1 vs 2.1±2.2, p=0.051), level of vital activity (according to the ShRM — visit 5 — 2.9±0.7 vs 3.3±0.6, p=0.053). A statistically significant increase in the level of mobility of patients in the group using the drug Mexidol was proven compared to the control group (the difference in the Rivermead index at the 5th visit was 10.3±2.8 and 8.0±2.8, respectively, p=0.006), the average increase in the Rivermead index by visit 5 (5.4±2.1 vs 3.4±1.6, p<0.001). A decrease in intensive care aftereffects syndrome (ITS) scores was detected in both groups; a statistically significant decrease in the severity of ITS in relation to the previous visit was detected only in the group using the drug Mexidol (p<0.001). In the main group, the best indicators of the dynamics of systolic cerebral blood flow velocity and overshoot coefficient were also determined, compared to the control group. There were no adverse events recorded in the study.

Conclusion. A positive modulating effect of Mexidol has been demonstrated in terms of accelerating the restoration of tolerance to cognitive loads, improving the psycho-emotional background by reducing symptoms of anxiety and depression, and secondary improving the results of motor rehabilitation in the early recovery period in patients who have undergone ACI, including those with manifestations of PIT syndrome. During the study, no adverse events were recorded, as well as significant differences in vital functions in the study groups, which indicates comparable safety of therapy in the control and main groups.

Keywords: *acute cerebral insufficiency, PICS, Mexidol, ethylmethylhydroxypyridine succinate, HADS, MoCA, Beck scale, modulating effect.*

Information about the authors:
Belkin A.A. — https://orcid.org/0000-0002-0544-1492
Belkin V.A. — https://orcid.org/0000-0002-4043-743X
Vasilchenko I.E. — https://orcid.org/0009-0007-2133-5626
Pinchuk E.A. — https://orcid.org/0000-0003-2336-5937
Corresponding author: Belkin A.A. — e-mail: clinic@neuro-clinic.ru

To cite this article:
Belkin AA, Belkin VA, Vasilchenko IE, Pinchuk EA. Results of a cohort single-center randomized study of the modulating effect of the drug Mexidol in the rehabilitation of patients who suffered acute cerebral insufficiency. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(4):108–117. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2024124041108

Острая церебральная недостаточность (ОЦН) — полиэтиологическое, но монопатогенетическое жизнеугрожающее состояние, включающее комплекс симптомов нарушения функции афферентных и эфферентных систем ЦНС, возникающее и прогрессирующее в результате перфузионно-метаболического дистресса. В ходе эволюции ОЦН последовательно проходит фазы нейропротекции и нейрорепарации, в результате чего формируется новый статус нервной системы, клинически проявляющийся неврологическим дефицитом. Фаза нейропротекции — система эволюционно сформированных и генетически предопределенных саногенетических систем, которая прерывает или замедляет развитие некроза в зоне пенумбры в результате распространенной деполяризации нейронов, возникающей из-за несоответствия уровня локального метаболизма и перфузии. К саногенетическим системам этого периода относятся ауторегуляция мозгового кровообращения, снижение функциональной активности мозга, регуляция краниоспинального комплаенса и пр. Модулирующее влияние интенсивной терапии в этот период состоит в усилении саногенетического эффекта снижения метаболизма и оптимизации перфузии посредством реперфузионных технологий и управлением системной гемодинамикой и пр. [1].

Фаза нейропротекции завершается примерно через 72 ч, что соответствует стабилизации витальных и неврологических функций пациента, устранению признаков отека мозга. Наступающая фаза нейрорепарации представляет собой процесс морфофункционального ремоделирования нервной системы, основанного на свойствах нейропластичности. Нейрональная нейропластичность представ-

ляется следующим образом: при циклической сенсорной стимуляции (сенсорные входы) пресинаптический потенциал действия вызывает повышенное высвобождение нейротрансмиттеров и усиление ответов постсинаптических клеток, таким образом, генерируя новые синаптические контакты (синаптогенез). Это способствует функциональному «переучиванию» постсинаптических клеток и активации неактивных анатомических связей за счет прорастания аксонов нейронов. В результате происходит компенсация утраченных в результате ОЦН функций, что и определяет успех восстановления пациентом уровня жизнедеятельности и степень социализации. Важно, что нейропластичность — связанная с опытом функция, без чувствительных, двигательных и интеллектуальных модуляций спонтанное восстановление сенсомоторной системы ограничено рамками имеющихся синаптических связей. С позиции теории ОЦН, модуляция нейрорепарации — комплекс базовых и адъювантных методов реабилитации, направленных на достижение нормативных показателей перфузионно-метаболического сопряжения за счет повышения церебрального метаболизма, в том числе в зонах, кондиционированных в состоянии пенумбры в период нейропротекции. Фазу нейрорепарации принято разделять на ранний (до 6 мес) и поздний (до 2 лет) периоды, что определяет потребность в продолжительном процессе реабилитации [2, 3].

Требует внимания синдром последствий интенсивной терапии (ПИТС). Проявления его зачастую могут быть более значительными для снижения качества жизни пациента, чем последствия самого неотложного состояния, по поводу которого оказывалась помощь в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [4]. ПИТС можно рассматривать как следствие интенсивной терапии, он является препятствием для реализации реабилитационного потенциала и причиной снижения качества жизни пациентов в дальнейшем [5].

Таким образом, ключевой парадигмой нейрореабилитации является процесс обучения пациента алгоритмам сенсорного, когнитивного и моторного поведения для адаптации к повседневной жизни. Современная нейрореабилитация — совокупность базовых и адъювантных методов лечения, обеспечивающих модулирующий эффект на процесс нейрорепарации. Базовые технологии реабилитации включают кинезиотерапию, эрготерапию, логопедию, нейропсихологию, к адъювантным методам относятся физиотерапевтические и медикаментозные. Последние можно разделять на моно- и полисинаптические модуляторы нейропластичности и коррекции ПИТС. Сложность использования полисинаптических модуляторов обусловлена разнонаправленными эффектами вследствие одновременного повышения концентраций различных нейротрансмиттеров.

Использование метаболических модуляторов перспективно для повышения эффективности реабилитационного процесса, поэтому поиск эффективных фармацевтических средств и способа их назначения представляет значительный интерес. Для настоящего исследования нами был выбран Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат), обладающий антиоксидантным, антигипоксантным и мембранопротективным свойствами. Мексидол способен модулировать рецепторы нейронов мозга (бензодиазепиновые, ацетилхолиновые, гамма-аминомасляной кислоты), усиливая их способность к связыванию со специфическими лигандами. Это может позитивно влиять на психоэмоциональное состояние пациентов, повышать мотивацию, а следовательно, и успешность проводимой реабилитации [6].

Цель исследования — оценка эффекта фармакологической модуляции реабилитационного процесса препаратом Мексидол в качестве адъювантного компонента реабилитационного лечения стандартной терапии когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или черепно-мозговую травму (ЧМТ). Вторичная цель: установить наличие в популяции пациентов лиц, обладающих и не обладающих чувствительностью к препарату Мексидол, на основании регистрации специфического паттерна перфузионно-метаболического реагирования на инфузию препарата в момент выполнения теста Шульте.

Материал и методы

Проведено интервенционное проспективное исследование с простой рандомизацией и последовательным набором 2 групп по 30 пациентов в каждой и частичным заслеплением проводившего тестирование клинического психолога. Пациенты разделены на группы основную (ОГ, стандартная терапия + Мексидол в/в 500 мг/сут 10 дней, с последующим назначением препарата Мексидол ФОРТЕ 250 перорально по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 8 нед) и сравнения (ГС, только стандартная терапия в течение 66 дней) **(рис. 1)**. Все пациенты завершили исследование, выполнив полный объем запланированных исследований и визитов. Исследование MexidolNeuro2023 (NCT06221826, www.clinicaltrials.gov) проведено на базе АНО «Клиника института мозга» в период с сентября 2022 г. по август 2023 г. Иссле-

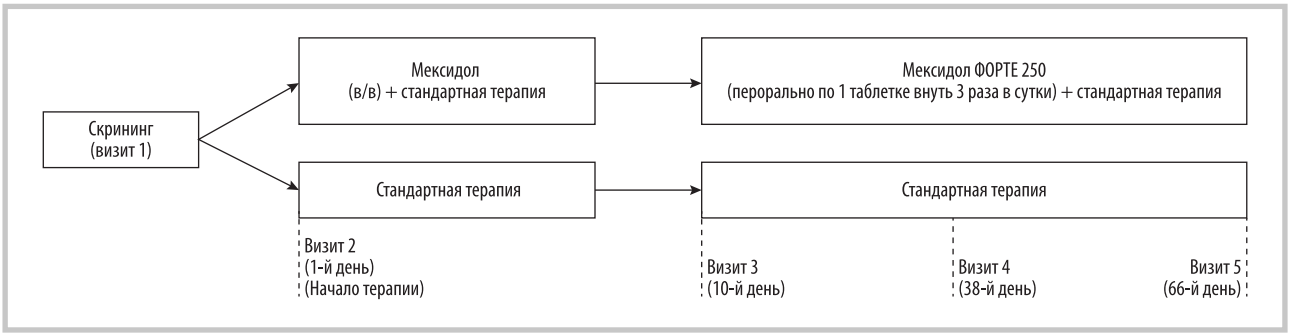


Рис. 1. **Дизайн исследования.**

Figure 1. **Study design.**

дование было одобрено локальным Этическим комитетом, протокол №11 от 23.04.22.

Критерии включения: пациенты мужского или женского пола; возраст ⩾18 лет; ОНМК или ЧМТ, диагностированные не менее чем за 5 дней до скрининга и относящиеся к 4—5-й категории по шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ), значения по Монреальской шкале когнитивной оценки (МоСА) >15 и ⩽22 баллов; подписанное информированное согласие.

Критерии невключения: возраст моложе 18 лет; эпилепсия; тяжелая сопутствующая патология, включая острую недостаточность одной или нескольких систем органов; гнойно-воспалительные заболевания любой локализации; значительные отклонения от нормы по результатам клинических и лабораторных исследований; беременность или лактация; женщины с репродуктивным потенциалом, не использующие эффективные методы контрацепции; участие в любом другом клиническом исследовании; прием препаратов этилметигидроксипиридина сукцината менее чем за 3 мес до начала исследования; прием триметазидина или мельдония в течение 2 мес до начала исследования; другие симптомы/заболевания, которые, по мнению исследователя, могут препятствовать участию пациента в исследовании или повлиять на результаты выполнения тестов.

Индивидуальная программа медицинской реабилитации включала применение кинезитерапии, эргореабилитации, логопедии и пр. Реабилитационная нагрузка пациента составляла не менее 3 ч в день на протяжении 12 дней.

При исследовании показателей перфузии (транскраниальная допплерография, ТКДГ) головного мозга изучались: Vm — средняя скорость мозгового кровотока (см/с), Vs — систолическая скорость мозгового кровотока (см/с), Pi — пульсационный индекс, Ri — индекс сопротивления, КО — коэффициент овершута, СРР — церебральное перфузионное давление (мм рт.ст.). Процедура нейрофизиологического мониторинга включала наложение электродов и начинала непрерывную регистрацию электроэнцефалограммы (ЭЭГ), далее проводилось фоновое ТКДГ-измерение показателей мозгового кровообращения (Vm, Vs, Vd, Pi, Ri, CPP) на средней мозговой артерии с тестом обратимой гиперемии [7] и расчетом КО. После начала в/в введения Мексидола проводилась повторная ТКДГ с расчетом КО, затем начиналось проведение теста Шульте и проводилась повторная ТКДГ с расчетом КО. После окончания выполнения теста Шульте также проводилась повторная ТКДГ с расчетом КО. После окончания введения Мексидола проводилась повторная ТКДГ с расчетом КО и завершался мониторинг ЭЭГ. ЭЭГ интерпретировалась по наличию зна-

Таблица 1. **Дизайн исследования**
Table 1. **Design Research**

Процедура	Визиты				
	1 (скрининг, до 5 дней до начала лечения)	2 (день 1)	3 (день 10)	4 (день 38)	5 (день 66)
Получение информированного согласия	X				
Проверка критериев включения/невключения	X	X			
Сбор данных анамнеза	X				
Проведение физического обследования	X	X			
Измерение ИМТ	X				
Температура тела	X				
Основные показатели состояния организма (среднее АД, ЧСС, ЧД)	X	X	X		X
Рандомизация		X			
Тест Шульте		X	X		X
Шкала МоСА	X		X		X
Шкала HADS (тревога)		X	X	X	X
Шкала Бека (депрессия)		X	X	X	X
Шкала количественной оценки мышечной силы (MRC)		X	X	X	X
Шкала ШРМ		X	X	X	X
Индекс мобильности Ривермид		X	X	X	X
Шкала ПИТС		X	X	X	X
ЭЭГ-ТКДГ-мониторинг		X			
Введение препарата исследования в/в		X	X		
Выдача препарата исследования для приема внутрь			X		
Возврат препарата и оценка приверженности лечению (при приеме препарата *per os*)					X
Опрос о приеме сопутствующих препаратов	X	X	X	X	X
Контроль нежелательных явлений		X	X	X	X

Таблица 2. **Демографические данные обследованных больных**
Table 2. **Demographic data of the examined patients**

Группа	Пол	Число	%	95% ДИ	Критерий Фишера/критерий χ^2, *p*
ГС	Женский	17	56,7	0,37, 0,75	0,438 (χ^2)
	Мужской	13	43,3	0,25, 0,63	
ОГ	Женский	13	43,3	0,25, 0,63	
	Мужской	17	56,7	0,37, 0,75	

чимых перестроек основной биоэлектрической активности дихотомической оценкой «да» или «нет».

В ходе последующих 5 визитов оценка состояния осуществлялась с использованием общепринятого набора тестов **(табл. 1)**. Визит 4 осуществлялся в виде дистанционного посещения по официальному протоколу телеконсультирования.

Статистический анализ проводился с использованием программы R, версия 4.3.2. Выбор критерия (параметрический или непараметрический) осуществлялся после проверки типа распределения (критерий Шапиро—Уилка). Для сравнения количественных данных, распределенных по нормальному закону распределения, использовались параметрические критерии: *t*-критерий Стьюдента для связанных/несвязанных выборок. Для сравнения количественных данных, распределенных по закону, отличному от нормального, использовались непараметрические критерии: критерий Манна—Уитни (непараметрический критерий для двух независимых выборок), критерий Волкогона (непараметрический критерий для двух зависимых выборок), критерий Фридмана (непараметрический критерий для нескольких зависимых выборок). Для сравнения групп по качественным признакам использовался критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера (при сравнении двух независимых групп в случае, если абсолютная частота признака хотя бы в одной группе была равна 5 или менее).

Результаты

В ОГ средний возраст пациентов (17 мужчин и 13 женщин) составил 63,9±10,3 года. В ГС (13 мужчин и 17 женщин) средний возраст был 66,6±9,4 года **(табл. 2)**.

При оценке результатов выполнения теста Шульте как в ОГ, так и в ГС отмечено статистически значимое улучшение показателей «эффективность работы» и «суммарное время выполнения» на визитах 2, 3 и 5 **(рис. 2 и 3)**.

Улучшение когнитивных функций (шкала MoCA) выявлено в обеих группах при сравнении показателей на визитах 1, 3, 5 (p<0,001) **(рис. 4)**.

В ОГ отмечено значимое превосходство в снижении тревоги по шкале HADS на визите 4 по сравнению с ГС (2,6±2,4 и 4,3±2,4 балла соответственно, p=0,004). Изучение влияния терапии на выраженность депрессии по шкале Бека выявило превосходство ОГ над ГС на визите 3: в ГС — 11,4±5,6 балла (исходно 12,4±7,8 балла), в ОГ — 7,5±4,5 балла (исходно 9,1±7,7 балла, p=0,005).

При анализе результатов по шкале количественной оценки мышечной силы (MRC) отмечена положительная динамика в виде увеличения силы на каждом последующем визите по отношению к предыдущему в обеих группах. Тенденция к визиту 4 оказалась несколько более выраженной: в ОГ — 3,3±5,1 балла, в ГС — 2,1±2,2 балла (p=0,051) **(рис. 5)**.

При изучении эффективности терапии (шкала ШРМ), к визиту 5 отмечена тенденция к статистически значимому превосходству ОГ над ГС (показатели составили 2,9±0,7 и 3,3±0,6 балла соответственно, p=0,053). Сни-

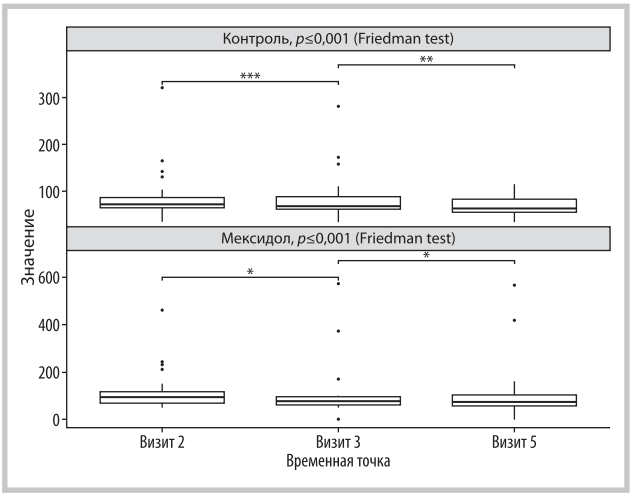


Рис. 2. **Результаты выполнения теста Шульте, эффективность работы.**
Здесь и на **рис. 2—7**: * — отличия статистически значимы, p<0,05.

Rice. 2. **Schulte test results, work efficiency.**
Here and on **Fig. 2—7**: * — difference in statistical indicators, p<0.05.

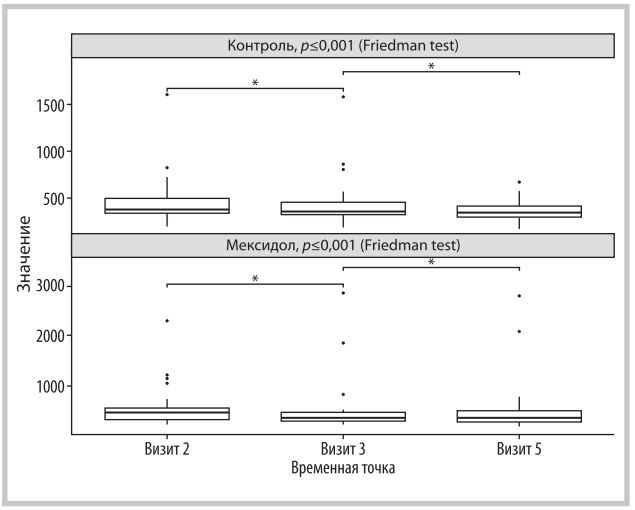


Рис. 3. **Результаты выполнения теста Шульте, время, с.**
Fig. 3. **Schulte test results, time, s.**

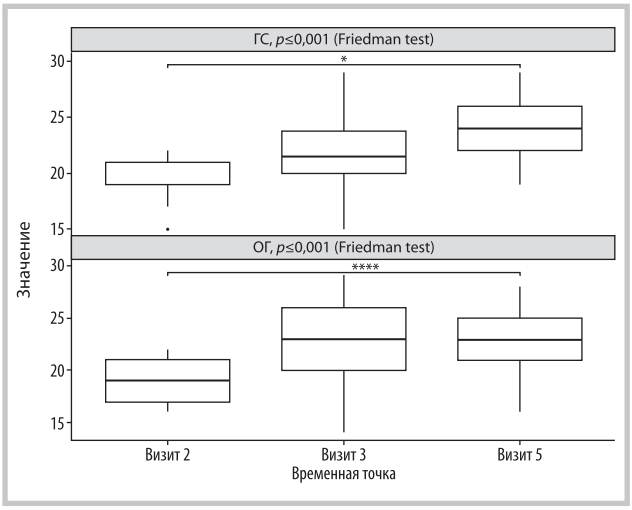


Рис. 4. **Результаты выполнения теста МоСА, баллы.**
Fig. 4. **MoCA test results, points.**

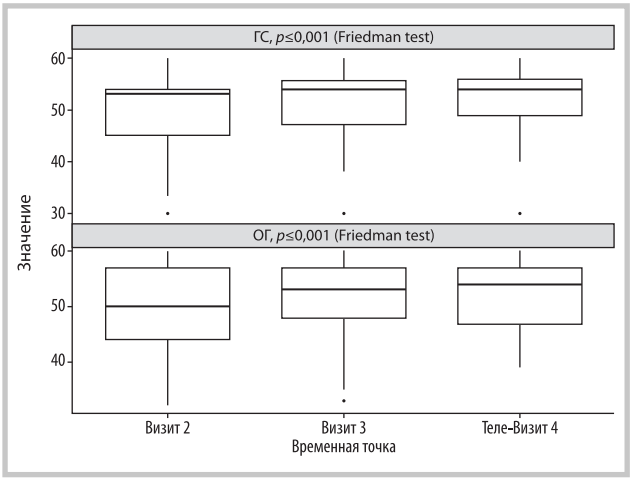


Рис. 5. **Результаты оценки мышечной силы, шкала MRC, баллы.**
Fig. 5. **Results of muscle strength assessment, MRC scale, points.**

жение баллов в ГС составило 0,8±0,5, а в ОГ — 1,0±0,6 (p=0,132). Отмечено значимое повышение величины индекса Ривермид в обеих группах на каждом визите по сравнению предыдущим (p<0,001). В ГС исходные значения индекса Ривермид составили 4,7±2,2 балла, к визиту 3 — 6,8±2,3 балла, к визиту 4 — 7,5±2,7 балла, на визите 5 — 8,0±2,9 балла. В ОГ исходные значения составили 5,1±2,3 балла, на визите 3 — 7,5±2,6 балла, на визите 4 — 8,5±2,6 балла, на визите 5 — 10,3±2,8 балла. На визите 5 отмечены статистически значимые отличия индекса Ривермид между ОГ и ГС (p=0,006). Прирост индекса Ривермид к визиту 5 в ГС составил 3,4±1,6 балла, в ОГ — 5,4±2,1 балла (p<0,001) **(рис. 6)**.

Отмечено снижение значений индекса ПИТС в обеих группах, однако статистически значимое его снижение по отношению к предыдущему визиту было отмечено только в ОГ (p<0,001). Снижение индекса ПИТС в ГС составило 0,3±0,6 балла, в ОГ — 0,5±0,6 балла (p=0,132), на визите 5 значения составили 0,3±0,6 и 0,02±0,09 балла соответственно (p=0,052) **(рис. 7)**.

В обеих группах отмечено повышение значений Vm на всех визитах с момента инфузии Мексидола (p<0,001 для обеих групп). Отмечено более значимое повышение Vm в ОГ по сравнению с ГС, однако статистической значимости достигнуто не было (исходные значения в ОГ и ГС — 49,8±19,6 и 49,5±14,2 м/с соответственно (p=0,69); значения после окончания инфузии — 54,2±19,9 и 54,4±13,7 м/с соответственно (p=0,599) **(рис. 8)**.

Величины Vs в ГС статистически значимо увеличивались к началу выполнения теста Шульте по сравнению с исходным значением (p=0,024) и к окончанию инфузии по сравнению с данными, полученными к окончанию теста Шульте (p=0,002). В ОГ увеличение значений показателя отмечалось на каждом визите (p<0,001) **(рис. 9)**.

Изучение величины показателей Pi и CPP не выявило различий в двух группах. Величина КО статистически значимо менялась в ОГ от момента начала инфузии к началу теста Шульте и от начала теста Шульте к моменту окончания инфузии (p=0,021 и p=0,002 соответственно). В ГС не было отмечено статистически значимых изменений показателя КО. Прирост показателей КО в ГС составил 0,01, в ОГ — 0,02.

Результаты анализа ЭЭГ не выявили значимых перестроек основной биоэлектрической активности в обеих группах.

При сравнении жизненно важных функций (систолическое и диастолическое артериальное давление, частота дыхательных движений) во время инфузии препарата в исследуемых группах не отмечено статистически значимых различий. В ходе исследования не было зарегистрировано нежелательных явлений (НЯ), а также значимых показателей отличий в исследуемых группах жизненно важных функций, что указывает на сопоставимую безопасность терапии в обеих группах.

Обсуждение

В рамках настоящего исследования анализировались механизм и эффективность использования препарата Мексидол в качестве адъювантного модулятора в раннем восстановительном периоде ОЦН, соответствующем 2—3-му этапам реабилитации, в комбинации со стандартными методами реабилитации. В ходе пяти визитов у пациентов обеих групп проводилась оценка влияния препарата Мексидол на когнитивную и эмоциональную сферы с позиции их гармонизации в процессе применения стандартных реабилитационных технологий.

Изучение результатов выполнения теста Шульте проводилось с оценкой показателей эффективности работы, устойчивости внимания, степени врабатываемости и суммарного времени выполнения. В обеих группах отмечено статистически значимое улучшение показателей «эффективность работы» и «суммарное время выполнения» при сравнении исследуемых параметров на визитах 2, 3 и 5. Улучшение когнитивных функций, оцениваемое по шкале МоСА, выявлено в обеих сравниваемых группах при сравнении показателей, полученных на визитах 1, 3 и 5 (p<0,001), что подтверждает эффективность исследуемой терапии в отношении восстановления когнитивных функций.

У больных, получавших Мексидол, отмечено более выраженное снижение тревоги по шкале HADS на визите 4 по сравнению с ГС (p=0,004). Также установлена более вы-

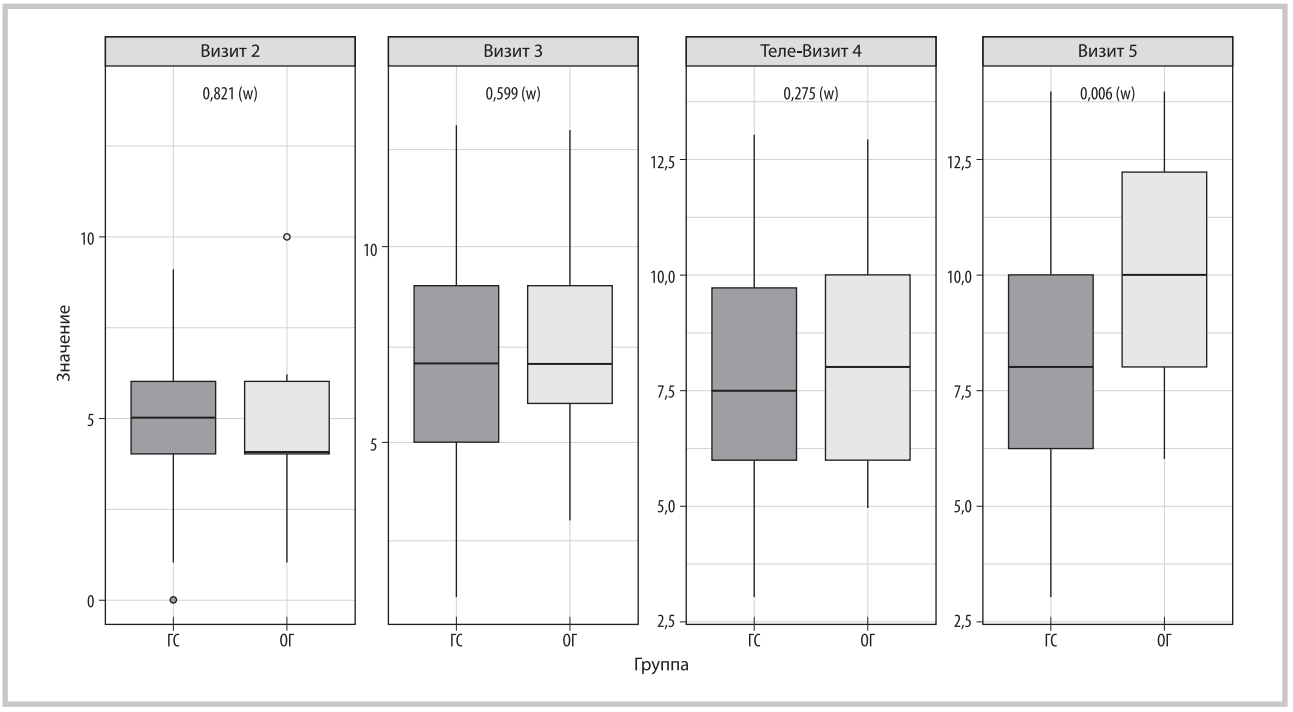


Рис. 6. **Результаты оценки групп больных по индексу Ривермид, баллы.**

Fig. 6. **Results of assessing groups of patients according to the Rivermead index, points.**

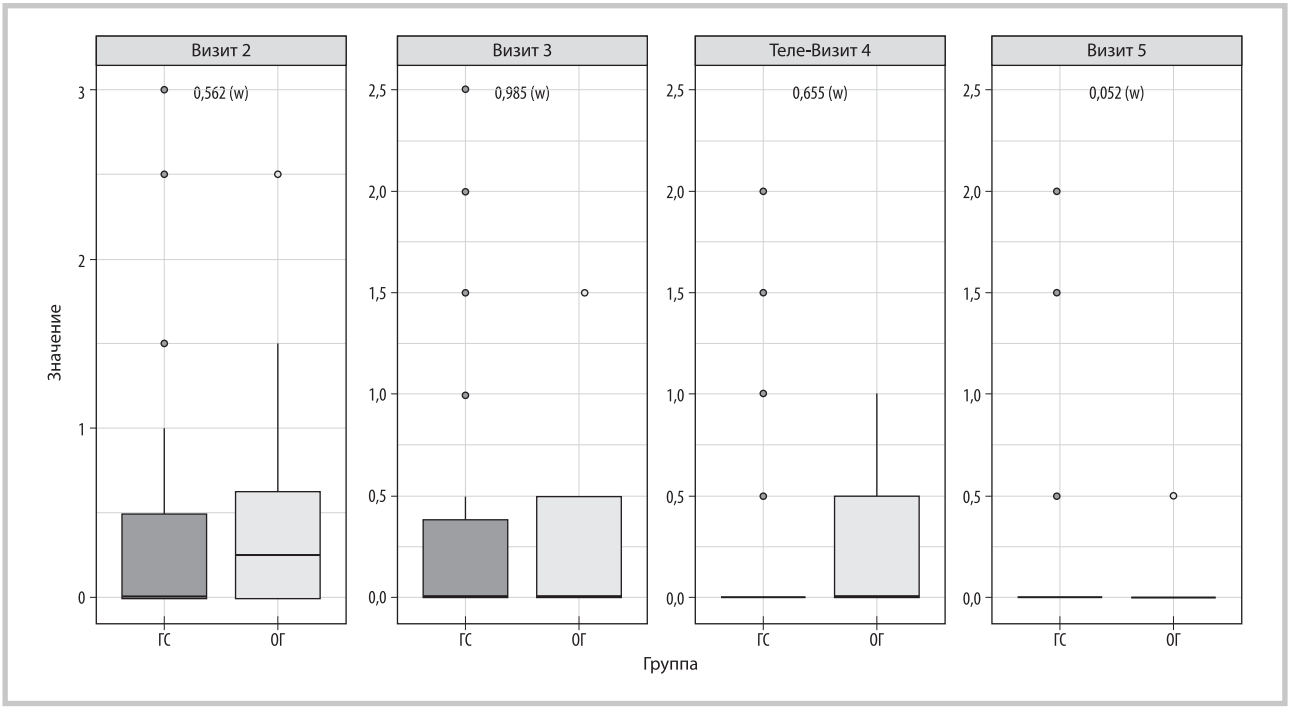


Рис. 7. **Результаты сравнения групп больных по индексу ПИТС, баллы.**

Fig. 7. **Results of comparison of groups of patients according to the PITS index, points.**

сокая эффективность Мексидола в отношении уменьшения выраженности депрессии по шкале Бека на визите 3 по сравнению с ГС (p=0,005). Таким образом, применение Мексидола способствовало стабилизации психоэмоционального фона у пациентов в раннем восстановительном периоде ОЦН, что в свою очередь повышает мотивационную вовлеченность пациентов в реабилитационный процесс.

При анализе результатов оценки мышечной силы (шкала MRC) отмечена высокая эффективность исследуемых методов лечения, проявляющаяся увеличением показате-

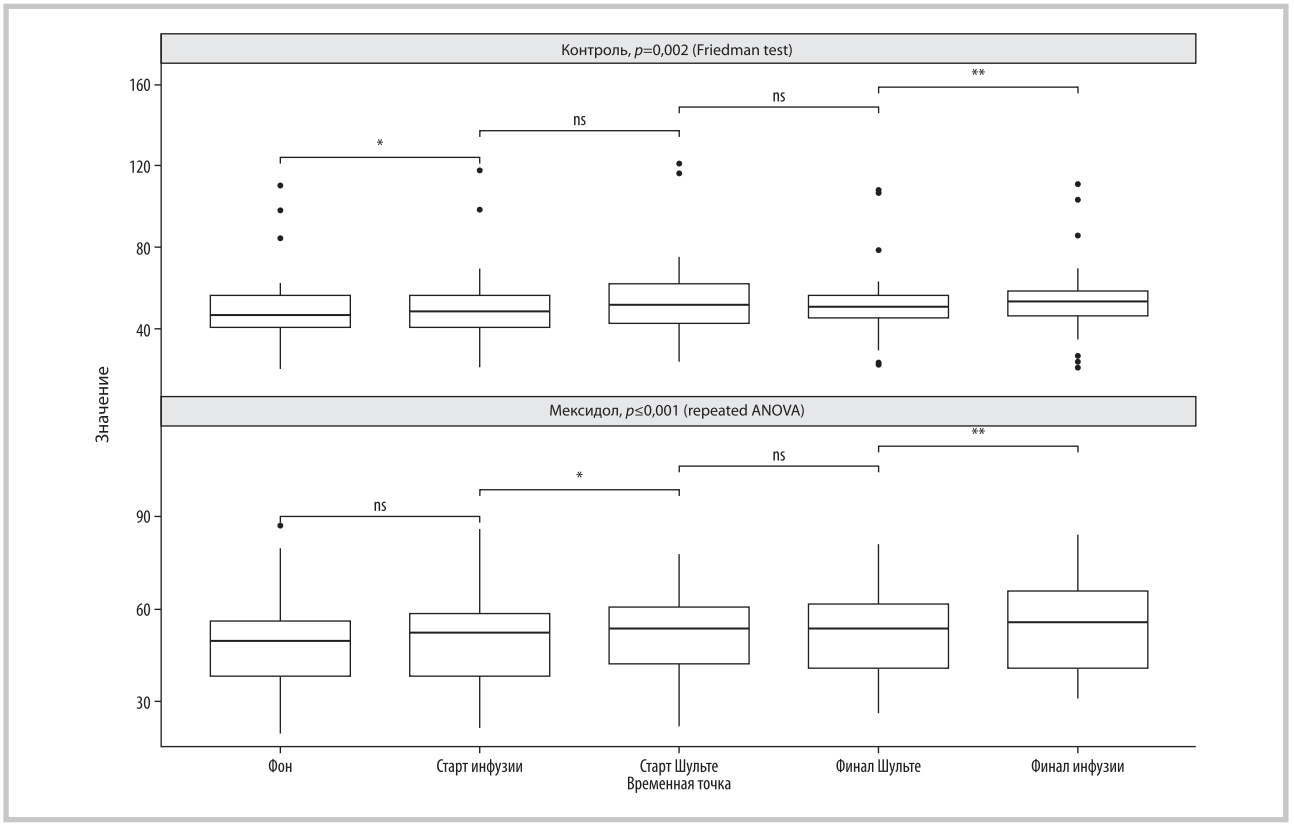


Рис. 8. **Значения показателя Vm, м/с.**

Fig. 8. **Values of the Vm indicator at different visits, m/s.**

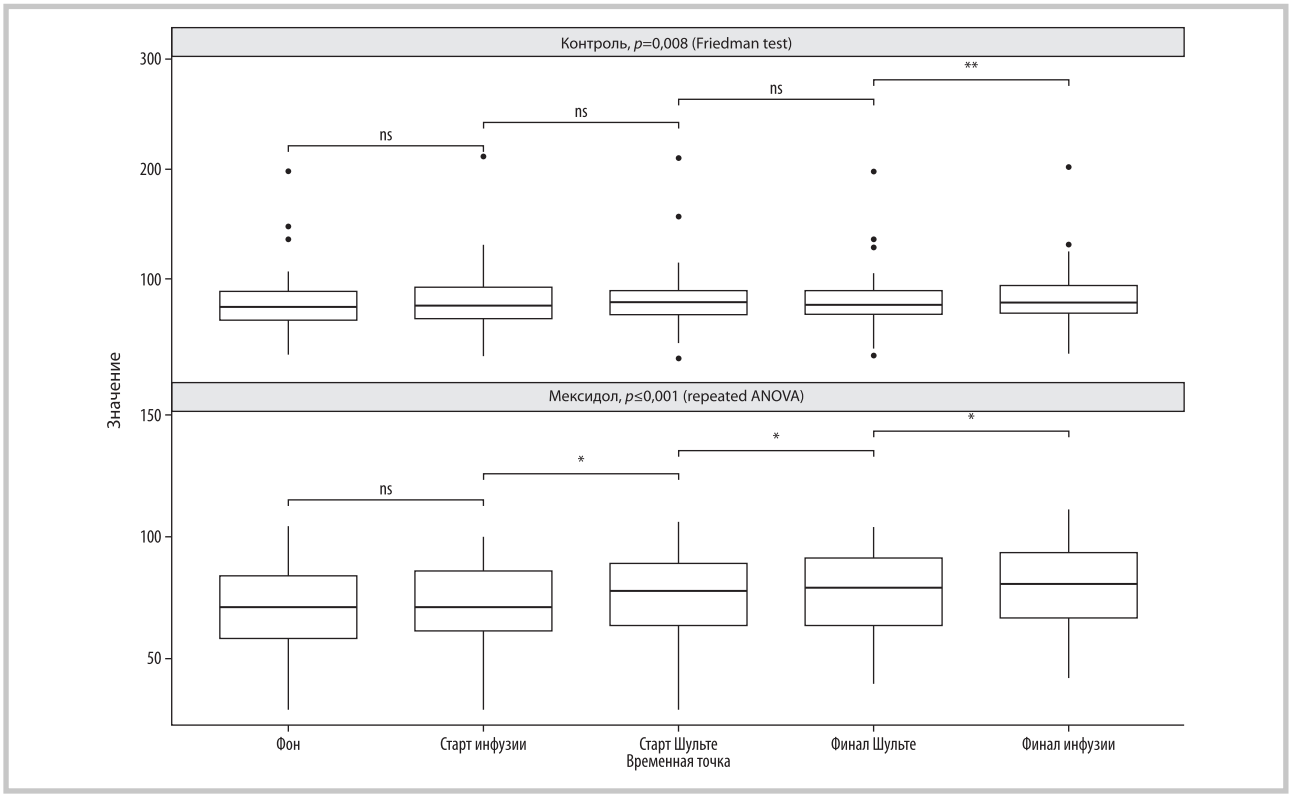


Рис. 9. **Значения показателя Vs на разных визитах, м/с.**

Fig. 9. **Values of the Vs indicator at different visits, m/s.**

лей на каждом следующем визите по отношению к предыдущему в обеих группах (p<0,001). Также отмечена тенденция превосходства Мексидола по сравнению с ГС на визите 4 (p=0,051). Уровень реабилитационного потенциала, т.е. вероятность возвращения пациента к преморбидному статусу социализированности на момент перевода из ОРИТ, можно оценить по шкале ШРМ. При изучении эффективности терапии по ШРМ к визиту 5 отмечена тенденция к превосходству применения Мексидола над ГС. Добавление Мексидола к стандартной терапии повышает вероятность эффективной реабилитации и активизации реабилитационных резервов организма.

В ходе исследования также изучались показатели мобильности, активности пациента и другие параметры, отражающие соматическое состояние пациентов. Отмечено значимое повышение индекса Ривермид в обеих группах к новому визиту по отношению к предыдущему (p<0,001). На визите 5 отмечена статистическая разница по показателю индекса Ривермид между ОГ и ГС (p=0,006). Среднее повышение величины индекса Ривермид к визиту 5 в ОГ оказалось значительно выше, чем в ГС (p<0,001). Таким образом, применение Мексидола способствовало более значимому повышению уровня мобильности по сравнению с ГС к моменту окончания курса терапии.

ПИТС включает совокупность ограничивающих повседневную жизнь пациента соматических, неврологических и социально-психологических последствий пребывания в условиях ОРИТ. Последствия данного синдрома способны снижать качество жизни пациентов спустя годы после возвращения к обычной жизни. Важным является оперативное купирование проявлений ПИТС. В исследовании отмечено снижение баллов ПИТС в обеих группах, однако статистически значимое снижение ПИТС по отношению к предыдущему визиту было отмечено только у больных, получавших Мексидол (p<0,001). Показатели индекса ПИТС на визите 5 были значительно ниже у больных, получавших Мексидол (p=0,052), однако ввиду недостаточного объема выборки статистическая значимость по результатам настоящего исследования не была достигнута.

Доказанная эффективность Мексидола в отношении уменьшения выраженности когнитивных (тест Шульте и шкала MoCA) и эмоциональных (шкалы Бека и HADS) расстройств и нарушения повседневной активности (шкалы Ривермид и ШРМ) позволила установить превосходство Мексидола в реабилитации пациентов, связанное со значимым снижением ПИТС в основной группе по отношению к предыдущему визиту. Уменьшение выраженности ПИТС свидетельствует о позитивном влиянии Мексидола на последствия пребывания пациентов в ОРИТ и устраняет негативное влияние ПИТС на реабилитационный потенциал. Таким образом, в достижении первичной цели исследования было показано, что включение Мексидола в стандартную реабилитационную программу у пациентов, перенесших ОЦН, способствует снижению симптомов тревоги и депрессии, в том числе в структуре ПИТС, что, вероятно, оказывает позитивное влияние на успешную реабилитацию, а также улучшает показатели активности и мобильности пациента.

Вторичная цель состояла в том, чтобы выяснить вероятный механизм действия препарата Мексидол. Для этого после включения в исследование перед началом курсового лечения пациентам проводилось исследование перфузионно-метаболического статуса в момент выполнения теста Шульте, отражающего состояние толерантности к когнитивным нагрузкам. При помощи ТКДГ проводилась оценка адаптационных возможностей сосудистой системы головного мозга, позволяющих получить информацию о состоянии ауторегуляции мозгового кровотока. В обеих исследуемых группах отмечено повышение значений Vm во всех этапах измерений с момента инфузии препарата. По этому показателю отмечена тенденция более выраженного действия Мексидола при сравнении с ГС. Величина Vs в ГС статистически значимо увеличивалась к началу выполнения теста Шульте в сравнении с исходным значением и к окончанию инфузии по сравнению с данными, полученными к окончанию выполнения теста. В ОГ увеличение скорости мозгового кровотока отмечалось на каждом этапе измерений с момента инфузии. Увеличение линейной скорости кровотока при введении Мексидола указывает на влияние препарата на нормализацию процессов ауторегуляции церебрального кровообращения и, как следствие, на усиление мозгового кровотока. Величина КО статистически значимо менялась при применении Мексидола (с момента начала инфузии к началу выполнения теста Шульте и по отношению показателей от начала выполнения теста к моменту окончания инфузии, p=0,021 и p=0,002 соответственно). В ГС не было отмечено статистически значимых изменений величины КО. Таким образом, доказано положительное воздействие Мексидола на ключевые показатели церебральной гемодинамики, что, в свою очередь, может способствовать ускорению нейрорепаративных процессов у пациентов, перенесших ОЦН.

При изучении состояния жизненно важных функций во время инфузии препарата в исследуемых группах не отмечено статистически значимых различий, что указывает на сопоставимую переносимость терапии в обеих группах, а также на благоприятный профиль безопасности Мексидола. В ходе исследования не было зарегистрировано НЯ, что указывает на сопоставимую безопасность терапии.

Заключение

Мониторинг показателей перфузионно-метаболического сопряжения в момент когнитивной нагрузки подтвердил, что первичное повышение метаболизма провоцирует реакцию повышения кровотока, реализованного за счет метаболического контура ауторегуляции. Среди пациентов, которые не имели изменений ЭЭГ при начале выполнения теста Шульте, оказались пациенты ОГ. Они демонстрировали острую реакцию ауторегуляции и отсутствие реакции СРР, достигнутую за счет повышения частоты сердечных сокращений и увеличения Vs, что отражает более высокую толерантность организма.

Получен паттерн повышения толерантности к когнитивной нагрузке — отсутствие ЭЭГ-изменений в сочетании с повышенной реактивностью ауторегуляции в ответ на выполнение когнитивного теста. Наличие данного паттерна следует считать признаком ответа на использование Мексидола с целью модуляции эффекта на повышение толерантности к когнитивным нагрузкам.

Таким образом, включение Мексидола в базовую реабилитационную программу пациентов, перенесших ОЦН, способствует снижению симптомов тревоги и депрессии, в том числе в структуре ПИТС, что оказывает позитивное влияние на успешную реабилитацию, улучшает показатели активности и мобильности пациента. Полученные дан-

ные указывают на существование положительного модулирующего эффекта Мексидола на ускорение восстановления толерантности к когнитивным нагрузкам и вторично — на улучшение результатов двигательной реабилитации в раннем восстановительном периоде у пациентов, перенесших ОЦН, в том числе с проявлениями ПИТС. В результате мониторинга церебрального перфузионно-метаболического статуса установлен механизм реализации этого эффекта — нормализация ауторегуляции сосудов головного мозга. В ходе исследования не было зарегистрировано НЯ, а также значимых показателей отличий жизненно важных функций в исследуемых группах, что указывает на высокую степень безопасности терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250. Необходимо проведение многоцентровых исследований, которые позволят получить дополнительные статистически значимые аргументы, подтверждающие правомочность полученных результатов.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Белкин А.А., Кондратьев И.А., Крылов В.В. и др. Неврологическая диагностика при заболеваниях и повреждениях центральной нервной системы. В кн.: *Интенсивная терапия*. Национальное руководство. Краткое издание (под ред Гельфанда Б.Р., Заболотского И.Б. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019;251-281.
Belkin AA, Kondratyev IA, Krylov VV, et al. Neurological diagnostics for diseases and injuries of the central nervous system. In the book: *Intensive care.* National leadership. Brief edition (ed. by Gelfand B.R., Zabolotsky I.B. 2nd ed. M.: GEOTAR-Media; 2019;251-281. (In Russ.).
2. Живолупов С.А., Вознюк И.А., Самарцев И.Н. и др. Адаптивная нейропластичность, связанная с ишемическим повреждением головного мозга, и ее роль в восстановлении больных после инсульта: теоретические предпосылки эффективной нейрореабилитации. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(31):24-38.
Zhivolupov SA, Voznyuk IA, Samartsev IN, et al. Adaptive Neuroplasticity After Ischemic Brain Damage and Its Contribution to the Recovery of Patients After Stroke: Theoretical Prerequisites for Effective Neuroreabilitation. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2020;16(31):24-38. (In Russ.).
3. Шагаева К.А., Шагаев А.С. Механизмы нейропластичности и перспективы персонализированных стратегий реабилитации больных с двигательными и когнитивными нарушениями. *Вестник восстановительной медицины*. 2021;20(5):37-46.
Shagaeva KA, Shagaev AS. Neuroplasticity Mechanisms and Prospects for Personalized Rehabilitation Strategies in Patients with Motor and Cognitive Impairments. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2021;20(5):37-46. (In Russ.).
https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-5-37-46
4. Белкин А.А., Алашеев А.М., Белкин В.А. и др. Реабилитация в отделении реанимации и интенсивной терапии (РеабИТ). Методические рекомендации Союза реабилитологов России и Федерации анестезиологов и реаниматологов. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2022;2:7-40.
Belkin AA, Alasheev AM, Belkin VA, et al. Rehabilitation in the intensive care unit (RehabICU). Clinical practice recommendations of the national Union of Physical and Rehabilitation Medicine Specialists of Russia and of the national Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines. *Vestnik Intensivnoi Terapii imeni A.I. Saltanova.* 2022;2:7-40. (In Russ.).
https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-2-7-40
5. Белкин А.А. Синдром последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдром). *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2018;2:12-23.
Belkin AA. Syndrome Effects of Intensive Therapy — Post Intensive Care Syndrome (PICS). *Vestnik Intensivnoi Terapii im. A.I. Saltanova*. 2018;2:12-23. (In Russ.).
https://doi.org/10.21320/1818-474X-2018-2-12-23
6. Щулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(12):87-93.
Shchulkin AV. A modern concept of antihypoxic and antioxidant effects of mexidol. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(12):87-93. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro201811812287
7. Алашеев А.М., Белкин АА, Инюшкин С.Н. *Транскраниальная допплерография в интенсивной терапии.* Методическое руководство для врачей. Петрозаводск: ИнтелТек; 2006.
Alasheev AM, Belkin AA, Inyushkin SN. *Transkranial'naya dopplerografiya v intensivnoi terapii.* Metodicheskoe rukovodstvo dlya vrachei. Petrozavodsk: IntelTek; 2006. (In Russ.).

Поступила 13.02.2024
Received 13.02.2024
Принята к печати 14.02.2024
Accepted 14.02.2024