

Эффективность мексидола при транзиторных ишемических атаках в вертебрально-базилярной системе у пациентов пожилого возраста с хронической ишемией головного мозга

Ю.В. АБРАМЕНКО

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

Цель исследования. Изучить клиническую эффективность, метаболическое и мембранопротективное действие мексидола при транзиторных ишемических атаках (ТИА) в вертебрально-базилярной системе (ВБС) у пациентов пожилого возраста с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ). **Материал и методы.** Обследовали 53 пациентов в возрасте от 60 до 74 лет с первым эпизодом ТИА в ВБС на фоне ХИГМ. В основную группу вошли 33 пациента, получавших помимо стандартной терапии мексидол (500 мг в течение 10 сут). Группу сравнения составили 20 пациентов, получавших только стандартную терапию. Исследовали динамику клинических проявлений ТИА, показатели состояния оксидантной и антиоксидантной систем, а также процентное поглощение липидно-фосфолипидных комплексов сыворотки крови в инфракрасном спектре. Контрольную группу составили 20 практически здоровых пациентов. **Результаты и заключение.** Применение мексидола связано с более быстрым регрессом очагового неврологического дефицита. Препарат достоверно снижал интенсивность перекисного окисления липидов и оказывал положительное влияние на уровень фосфолипидов нейрональных мембран. Выявленные метаболический и мембранопротективный эффекты мексидола, а также положительное влияние препарата на регресс очагового неврологического дефицита обосновывают его включение в комплексную терапию ТИА в ВБС на фоне ХИГМ, особенно у пациентов пожилого возраста.

Ключевые слова: транзиторная ишемическая атака, вертебрально-базилярная система, хроническая ишемия головного мозга, мексидол, перекисное окисление липидов, фосфолипиды.

The efficacy of mexidol for transient ischemic attacks in the vertebrobasilar system in elderly patients with chronic cerebral ischemia

YU.V. ABRAMENKO

Tver State Medical University, Tver, Russia

Objective. To evaluate the clinical efficacy, metabolic and membrane protective effects of mexidol for transient ischemic attacks (TIA) in the vertebrobasilar system in elderly patients with chronic cerebral ischemia (CCI). **Material and methods.** Fifty-three patients, aged from 60 to 74 years, with the first episode of TIA in the vertebrobasilar system and CCI were examined. Patients of the main group ($n=33$) received mexidol in the dose of 500 mg for 10 days along with standard therapy, patients of the comparison group ($n=20$) received only standard therapy. The clinical implications of TIA, laboratory indices of the state of oxidant and antioxidant systems and percentage absorption of lipid-phospholipid complexes in the infrared spectrum of blood serum were studied. The control group consisted of 20 healthy people. **Results and conclusion.** The use of mexidol was associated with more rapid regression of the focal neurological deficit. Mexidol significantly reduced the intensity of lipid peroxidation and had a positive impact on the level of neuronal membrane phospholipids. Metabolic and membrane protective effects of mexidol and its positive impact on the regression of focal neurological deficit justify its inclusion into complex therapy of TIA in the vertebrobasilar system developed in patients with CCI, especially in elderly patients.

Keywords: transient ischemic attack, vertebrobasilar system, chronic cerebral ischemia, mexidol, lipid peroxidation, phospholipids.

Транзиторные ишемические атаки (ТИА) и ишемический инсульт (ИИ) — основные клинические формы острых нарушений мозгового кровообращения. Циркуляторные расстройства в вертебрально-базилярной системе (ВБС) составляют до 30% всех нарушений мозгового кровообращения и до 70% ТИА

[1]. ТИА является важным предиктором развития как ИИ, так и инфаркта миокарда. Риск развития ИИ у больных с ТИА составляет около 4—5% в год. Своевременное и адекватное лечение больных с ТИА снижает риск возникновения инсульта примерно на 25% [2].

Согласно современным представлениям [3], острая фокальная церебральная ишемия рассматривается не как одномоментное событие, а как процесс, развивающийся от незначительных функциональных изменений нейронов в очаге ишемии до необратимого структурного поражения мозга. С ишемией связаны нарушения поступления в головной мозг кислорода и глюкозы и запуск так называемого «ишемического каскада», в результате которого происходят деполяризация клеточных мембран, высвобождение глутамата, активация NMDA-рецепторов, кальциевых каналов и внутриклеточных ферментов, синтез оксида азота и образование свободных радикалов. Исходом этих процессов является клеточная смерть или необратимая деполяризация нейронов. Таким образом, фармакотерапия больных с острой церебральной ишемией должна быть направлена на прерывание ишемического каскада.

Широкое применение в терапии ИИ и ТИА получил отечественный препарат мексидол [4]. Мексидол прерывает ишемический каскад, воздействуя на его важнейшие звенья: нарушение синтеза АТФ, глутаматную эксайтотоксичность и оксидантный стресс [3, 5]. В условиях ишемии и гипоксии мексидол выступает в роли антиоксиданта, улучшая усвоение кислорода и усиливая аэробный гликолиз в мозговой ткани, подавляя свободнорадикальное окисление липидов клеточных мембран и повышая активность эндогенных антиоксидантов — супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы.

Мексидол оказывает положительное действие на церебральный метаболизм и состояние микроциркуляции в первую очередь за счет улучшения функции эндотелия и снижения агрегации тромбоцитов [5—8]. Важной функцией мексидола является нормализация липидного обмена — снижение концентрации общего холестерина, липопротеинов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов и повышение концентрации липопротеинов высокой плотности [7—9].

В настоящее время накоплен достаточно большой опыт клинического применения мексидола в комплексной терапии в остром и раннем восстановительном периодах ИИ [7, 8, 10—13]. Однако некоторые вопросы, связанные с применением мексидола у больных с ТИА, в частности влияние препарата на состояние мембранных фосфолипидов (ФЛ), остаются недостаточно изученными.

Ткань головного мозга чрезвычайно богата ненасыщенными липидами, входящими в состав мембранных ФЛ и являющимися основными субстратами свободнорадикального окисления [14]. Усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и развитие оксидантного стресса при острой церебральной ишемии приводят к дестабилизации нейрональных мембран, нарушению метаболизма и функции нейронов [15]. О наличии дестабилизации мембран

можно судить по изменению содержания в крови различных фракций мембранных ФЛ [16].

Цель исследования — изучить клиническую эффективность, метаболическое и мембранопротективное действие мексидола при ТИА в ВБС у пациентов пожилого возраста с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ).

Материал и методы

Обследовали 53 больных с ХИГМ II стадии в возрасте от 60 до 74 лет (29 женщин и 24 мужчины, средний возраст $64,7 \pm 1,1$ года) с первым эпизодом ТИА в ВБС, госпитализированных в течение первых 3 ч с момента появления клинических симптомов. Диагнозы ХИГМ и ТИА в ВБС устанавливали на основании принятых критериев [17, 18].

Критерии исключения из исследования: энцефалопатия несосудистого генеза; тяжелые соматические, психические, эндокринные, гематологические, онкологические заболевания; васкулиты; деменция; перенесенные ранее инсульты, черепно-мозговые травмы, инфекционные заболевания ЦНС.

Всем больным, включенным в исследование, проводилась терапия в соответствии со стандартами РФ, рекомендуемыми для лечения ТИА (приказ МЗ РФ №1693н от 29.12.12).

Основную группу составили 33 пациента (18 женщин и 15 мужчин, средний возраст $65,0 \pm 1,2$ года), дополнительно к стандартной терапии получавших мексидол 500 мг/сут (10,0 мл 5% раствора в сутки) внутривенно капельно в течение 10 сут. В группу сравнения вошли 20 пациентов (11 женщин и 9 мужчин, средний возраст $64,3 \pm 1,0$ года), которые в течение того же времени получали только стандартную терапию. Контрольную группу составили 20 практически здоровых, сопоставимых по полу и возрасту.

Обследование проводилось при поступлении (до начала терапии) и на 10-е сутки терапии (окончание лечения). При оценке безопасности внутривенного введения мексидола учитывали любое субъективное или объективное нежелательное явление (НЯ), отсутствовавшее до начала лечения, связанное или не связанное с применением мексидола или препаратов стандартной терапии.

Клиническое состояние больных обеих групп при поступлении, после окончания первой инфузии мексидола и через 24 ч после начала ТИА оценивали по шкале инсульта — NIHSS [19]. Динамику основных субъективных симптомов у пациентов с ТИА на фоне ХИГМ оценивали по стандартизированной рейтинговой 5-балльной шкале: 0 — нет нарушений, 5 — грубые нарушения [20]. Степень редукции характерных для ТИА в ВБС объективных клинических неврологических проявлений, таких как нарушение равновесия и ходьбы, определяли по шкале двигательной активности и устойчивости Тинетти [21]. Ди-

намику когнитивных расстройств оценивали по суммарному баллу Монреальской шкалы оценки когнитивных функций — МоСА [22], уровень общей астении — по шкале субъективной оценки астении — MFI-20 [23], влияние препарата на эмоциональную сферу пациентов — по изменению показателей реактивной и личностной тревожности (шкала Спилбергера) [24], а также депрессии (опросник Бека) [25].

Метаболические эффекты лечения выявляли по динамике показателей интенсивности процессов ПОЛ, учитывая, что повышение уровня ПОЛ является, с одной стороны, отражением меры и глубины метаболических расстройств у конкретного больного, а с другой — показателем дестабилизации клеточных мембран [26, 27]. Количественную характеристику оксидантного стресса в динамике до и после курса лечения определяли по содержанию в плазме крови пациентов одного из конечных продуктов ПОЛ — малонового диальдегида (МДА) тиобарбитуровым методом, а также активности одного из ключевых антиоксидантных ферментов — СОД [28, 29].

О мембранопротективном действии мексидола судили по изменению содержания фосфотидилинозитов (ФИ) и других фракций мембранных ФЛ в крови пациентов. Для выделения ФИ использовали метод проточной горизонтальной хроматографии [30]. Количественное определение ФИ проводили денситометрическим способом (денситометр CS-9000, «Shimadzu», Япония). Процентное поглощение липидных комплексов (ЛК) сыворотки крови определялось в реальном времени из одной пробы крови методом инфракрасной спектроскопии на 9 каналов аппаратно-программного комплекса ИКАР [31]. Положение и число исследуемых диапазонов характеризовало особенности 9 спектров поглощения фундаментальных компонентов крови с определением химических группировок основных липидов, относящихся к спектральной области от 3500 до 963 см⁻¹. На 1-м канале регистрировалось поглощение химических соединений холестерина, триглицеридов, жирных кислот (ЖК), сфингомиелина (СФМ), фосфатидилсерина (ФС), фосфатидилхолина (ФХ), ФИ, фосфатидилэтаноламинов; на 2-м — холестерина, триглицеридов и ЖК; на 3-м (опорном) — слабых сигналов всех функциональных групп, входящих в состав сыворотки крови; на 4-м — СФМ, ФХ; на 5-м — СФМ; на 6-м — метиленовых и метиловых групп; на 7-м — ФЛ и ЖК; на 8-м — фосфатной части спектра, обусловленной всеми ФЛ, кроме СФМ; на 9-м — ФС и ФХ. Регистрировалась дисперсия показателей после их многократного определения на 9 широких диапазонах в слоях жидкости толщиной 15 мк, цикл измерений не превышал 1 с. Инфракрасная спектроскопия ЛК сыворотки крови отражает прямую процентную зависимость поглощения от концентрации. У здоровых контрольной группы определяли уровень

ФИ в цельной крови и показатели инфракрасной спектроскопии.

Общая клиническая эффективность мексидола оценивалась на момент окончания терапии (10-е сутки) по шкале общего клинического впечатления (Clinical global impression scale — CGI).

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

Результаты и обсуждение

Все пациенты закончили исследование. При оценке динамики клинического состояния по шкале NIHSS у больных основной группы через 1 ч после первой инфузии мексидола было отмечено достоверное снижение среднего суммарного значения по сравнению с показателем при поступлении — с $6,2 \pm 1,3$ до $3,4 \pm 1,1$ балла ($p < 0,01$). В группе сравнения наблюдалась менее выраженная положительная динамика — с $6,5 \pm 1,2$ до $4,4 \pm 0,9$ балла соответственно ($p < 0,05$). Через 24 ч от начала ТИА очаговая неврологическая симптоматика у пациентов обеих групп полностью регрессировала.

Установлено, что мексидол в первую очередь положительно влияет на выраженность субъективных неврологических симптомов, отражающих наличие вестибуло-атактических (головокружение, неустойчивость и пошатывание при ходьбе) и эмоциональных (раздражительность, чувство внутреннего напряжения и тревоги, пониженный фон настроения) расстройств, в том числе астенических (повышенная утомляемость) нарушений. Достоверное уменьшение среднего балла субъективных неврологических симптомов наблюдалось на 10-е сутки лечения ($p < 0,01$). Степень их регресса у пациентов основной группы достоверно превышала аналогичные показатели у больных группы сравнения ($p < 0,01$). Эффективность лечения мексидолом в течение 10 сут в отношении таких симптомов, как головная боль, ухудшение памяти и нарушение сна, оказалась статистически недостоверной (**табл. 1**).

На фоне комбинированной терапии с применением мексидола на 10-е сутки у пациентов основной группы была отмечена положительная динамика таких характерных для ТИА в ВБС объективных клинических неврологических проявлений, как нарушение равновесия и ходьбы: по шкале двигательной активности и устойчивости Тинетти отмечалось статистически значимое снижение степени нарушений от значительной до легкой ($p < 0,01$), тогда как регресс статико-локомоторных нарушений у пациентов группы сравнения был менее выраженным ($p < 0,05$) (**табл. 2**).

При оценке когнитивных функций по шкале МоСА до начала лечения у 30% больных была выявлена возрастная норма, в то время как у 70% пациентов с впервые возникшей ТИА в ВБС на фоне ХИГМ

Таблица 1. Динамика субъективных неврологических симптомов у пациентов основной группы и группы сравнения (баллы, $M \pm m$)

Симптом	Основная группа ($n=33$)		Группа сравнения ($n=20$)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Головная боль	2,6±0,2	2,5±0,2	2,5±0,2	2,3±0,2
Головокружение	3,5±0,2	1,7±0,2**	3,4±0,2	2,6±0,2##
Неустойчивость и пошатывание при ходьбе	3,6±0,2	1,3±0,2**	3,7±0,1	2,7±0,2##
Шум в голове и ушах	1,9±0,2	1,6±0,2	1,8±0,2	1,5±0,2
Повышенная утомляемость	2,2±0,2	1,4±0,1*	2,1±0,2	1,9±0,2#
Чувство внутреннего напряжения, тревоги	2,8±0,1	2,2±0,2*	2,9±0,1	2,7±0,1#
Пониженный фон настроения	2,6±0,2	2,0±0,2*	2,7±0,2	2,5±0,1#
Раздражительность	2,7±0,2	2,1±0,2*	2,8±0,2	2,6±0,2#
Ухудшение памяти	2,8±0,1	2,5±0,1	2,8±0,1	2,6±0,1
Нарушение сна	2,9±0,1	2,7±0,2	2,8±0,2	2,6±0,2

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — достоверные различия по сравнению с исходными; # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$ — достоверные различия показателей основной группы и группы сравнения.

Таблица 2. Динамика нарушений равновесия и ходьбы по шкале Тинетти у пациентов основной группы и группы сравнения (баллы, $M \pm m$)

Шкала Тинетти	Основная группа ($n=33$)		Группа сравнения ($n=20$)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Субшкала «общая устойчивость»	8,3±0,4	21,1±0,5**	8,2±0,5	18,7±0,5#
Субшкала «походка»	9,5±0,2	14,1±0,2*	9,2±0,3	11,1±0,3#
Общий балл	17,8±0,6	35,2±0,7**	17,4±0,8	29,8±0,8##

Таблица 3. Динамика эмоциональных и диссомнических нарушений на фоне лечения у пациентов основной группы и группы сравнения (баллы, $M \pm m$)

Показатель	Основная группа ($n=33$)		Группа сравнения ($n=20$)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общая астения	17,1±0,5	13,8±0,5**	16,8±0,5	15,9±0,5#
Депрессия	15,9±0,7	14,7±0,5	15,7±0,6	14,9±0,7
Реактивная тревожность	48,2±1,8	40,8±1,8**	47,8±1,9	47,1±1,8#
Личностная тревожность	53,8±1,5	44,3±0,9**	52,1±1,3	50,8±1,4#

были диагностированы умеренные когнитивные нарушения. Среднее значение по MoCA при поступлении у этих пациентов составило $23,1 \pm 1,6$ балла. На 10-е сутки терапии достоверной положительной динамики когнитивных функций по MoCA, а также различий между показателями у пациентов обеих групп выявлено не было.

Зарегистрировано уменьшение выраженности эмоциональных расстройств у больных с ТИА в ВБС на фоне ХИГМ после введения мексидола. К окончанию лечения у пациентов основной группы наблюдалось статистически значимое снижение уровней общей астении, реактивной и личностной тревожности, в том числе по сравнению с группой сравнения ($p < 0,01$). Уровень депрессии у пациентов группы сравнения не изменился (табл. 3).

Таким образом, применение мексидола при ТИА в ВБС у пожилых пациентов с ХИГМ приводит к ускорению регресса очаговой неврологической симптоматики. Уменьшается выраженность в первую оче-

редь вестибуло-атактических, астенических и тревожных нарушений. Избирательное действие препарата на субъективные и объективные неврологические симптомы можно объяснить его фармакологическими свойствами. По направленности психотропного эффекта мексидол имеет сходство с транквилизаторами бензодиазепинового ряда, поскольку он модулирует рецепторные комплексы мембран мозга (в частности, ГАМК-бензодиазепиновый хлор-ионофорный комплекс) и усиливает их способность к связыванию с нейромедиаторами [32]. Нейропротективное действие препарата связано с замедлением нарастания глутаматной эксайтотоксичности нейронов за счет дозозависимого подавления развития аскорбатзависимого (неферментативного) и НАДФН₂-зависимого (ферментативного) железо-индуцируемого ПОЛ [33], проявляющегося регрессом неврологического дефицита у пациентов с острым ИИ [7, 10–13].

У больных основной группы в отличие от группы сравнения на 10-е сутки терапии достоверно ($p < 0,05$)

Таблица 4. Динамика показателей оксидантной и антиоксидантной систем у пациентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Основная группа (n=33)		Группа сравнения (n=20)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
МДА, мкмоль/л	70,9	62,7*	70,3	66,9#
СОД, усл. ед.	0,61	1,02	0,66	0,74

Таблица 5. Динамика показателей инфракрасной спектрометрии липидных комплексов крови у пациентов основной группы, группы сравнения и здоровых контрольной группы (% , M±m)

Канал поглощения	Контрольная группа (n=20)	Основная группа (n=33)		Группа сравнения (n=20)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1-й	0	8,4±0,05	8,5±0,03	8,5±0,06	8,3±0,02
2-й	7,6±0,05	40,2±0,24^^	21,7±0,21* ^	38,5±0,21^^	42,6±0,21# ^^
3-й	25,5±0,16	48,3±0,26^	33,3±0,22*	46,2±0,25^	52,7±0,28## ^^
4-й	16,3±0,09	49,1±0,27^^	23,6±0,22*	45,8±0,24^^	51,5±0,2## ^^
5-й	7,3±0,02	12,7±0,07	10,4±0,12	13,2±0,06	13,9±0,09
6-й	12,3±0,13	28,2±0,17^	13,2±0,12*	31,4±0,18^	39,7±0,19## ^^
7-й	14,7±0,12	22,9±0,14	16,0±0,2	21,2±0,13	23,5±0,1
8-й	10,9±0,09	45,0±0,26^^	25,1±0,18* ^	44,3±0,25^^	52,6±0,23# ^^
9-й	14,2±0,12	40,5±0,21^^	22,5±0,16* ^	42,1±0,22^^	51,9±0,19# ^^

Примечание. ^ — $p < 0,05$, ^^ — $p < 0,01$ — достоверные различия показателя по сравнению с контрольной группой.

уменьшалось содержание в крови МДА с тенденцией к повышению содержания СОД (табл. 4).

На основании приведенных результатов можно сделать вывод, что мексидол у больных пожилого возраста с ТИА в ВБС на фоне ХИГМ оказывает положительное метаболическое действие, проявляющееся снижением активности оксидантной системы и активацией одного из ключевых ферментов антиоксидантной системы [26, 27]. Известно, что даже непораженный головной мозг пожилых обладает низкой резистентностью к ишемии и гипоксии, в том числе из-за возрастного дисбаланса оксидантной и антиоксидантной систем, а также снижения мозгового кровотока в процессе старения. В условиях острой церебральной ишемии и гипоксии происходит значительная активация цепи свободнорадикальных реакций на фоне относительной недостаточности эндогенных антиоксидантных систем (особенно характерной для пожилых) и ограниченного доступа через кровь антиоксидантов, поступающих также с пищей [34].

Таким образом, одним из наиболее актуальных подходов к лечению пациентов пожилого возраста с острой церебральной ишемией, в том числе с ТИА, является адекватная коррекция процессов свободнорадикального окисления и усиление антиоксидантной защитной системы организма. Как следует из результатов настоящего исследования, препаратом выбора для таких больных может стать мексидол.

Исходные уровни ФИ в крови пациентов с ТИА в ВБС как основной группе (21,52±0,27 мг%), так и группе сравнения (20,89±0,25 мг%) статистически значимо превышали аналогичный показатель в контрольной группе (5,79±0,35 мг%; $p < 0,01$). На 10-е сут-

ки лечения содержание ФИ в крови больных основной группы приближалось к норме (7,29±0,25 мг%) ($p < 0,01$), тогда как у пациентов группы сравнения снижение этого показателя было менее выражено и не достигало степени достоверности (18,72±0,57 мг%).

При инфракрасной спектрометрии крови всех больных установлено исходное увеличение показателей степени поглощения электромагнитных волн в диапазоне частот 3085—1610 см⁻¹, 1543—1425 см⁻¹ и 1127—963 см⁻¹, указывающее на присутствие ряда фракций мембранных ФЛ. У пациентов основной группы и группы сравнения в 1-е сутки заболевания до начала терапии были достоверно ($p < 0,01$) повышены по сравнению с контролем (здоровые) концентрации атерогенных липидов, недифференцируемого полиморфного макромолекулярного состава сыворотки крови, сочетания СФМ и ФХ, метиленовых и метиловых соединений, комплекса всех ФЛ, не включающего СФМ, ФХ и ФС. Не было выявлено значительных изменений в комплексах атерогенных липидов с ФЛ, СФМ и ФЛ с ЖК. Причем из-за того что ФЛ всегда содержат молекулы ЖК и азотистое основание, дифференцировка спектрального анализа на 7-м канале оказалась затруднительна. У больных основной группы к 10-м суткам заболевания по сравнению с дебутом отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение концентрации липидно-фосфолипидных комплексов на 2, 3, 4, 6, 8 и 9-м каналах, тогда как у пациентов группы сравнения к 10-м суткам наблюдалось дальнейшее увеличение концентрации как атерогенных липидов, так и ФЛ на вышеуказанных каналах ($p < 0,01$) (табл. 5).

Исходно повышенный уровень ФИ в крови больных с ТИА, а также увеличение показателей степени

поглощения инфракрасного излучения крови в диапазоне длин волн 3085—1610 см⁻¹, 1543—1425 см⁻¹ и 1127—963 см⁻¹ могут служить показателями дестабилизации нейрональных мембран в условиях ишемии и гипоксии и избыточного проникновения ряда фракций мембранных ФЛ в плазму крови вследствие повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера [35]. Выявленные у пациентов с ТИА на фоне терапии мексидолом снижение содержания в крови ФИ и нормализация уровня ряда фосфолипидных фракций нейрональных мембран, вероятно, можно рассматривать как доказательство уменьшения дестабилизации клеточных мембран вследствие проявления мембранопротективного действия препарата.

По данным шкалы CGI, выраженный терапевтический эффект мексидола (значительное улучшение с полным или почти полным регрессом всех симптомов) отмечали у 45% пациентов, умеренный (явное улучшение, частичный регресс симптомов) — у 55% пациентов.

В ходе исследования мексидол продемонстрировал высокую безопасность: за весь период наблюдения непереносимости препарата и НЯ зафиксировано не было. Не отмечалось нежелательных взаимодействий с другими препаратами (антигипертензивными и антиагрегантами) и клинически значимых изменений показателей артериального давления, частоты сердечных сокращений, температуры тела. Комплаент-

ность к проводимой терапии у пациентов составила 100%.

Согласно результатам проведенного исследования, применение мексидола у пациентов пожилого возраста с ТИА в ВБС на фоне ХИГМ ускоряет регресс очагового неврологического дефицита, а также приводит к уменьшению выраженности субъективных и объективных симптомов астенических, тревожных и вестибуло-атактических расстройств. Мексидол обладает положительным метаболическим действием, снижая интенсивность ПОЛ и повышая общую антиокислительную активность крови, что наиболее актуально при лечении острой церебральной ишемии, в том числе ТИА, у пациентов пожилого возраста, для которых характерно наличие выраженной активации свободнорадикальных процессов при относительной недостаточности эндогенных антиоксидантных систем. Мембранопротективное действие мексидола характеризуется нормализующим влиянием на уровень ряда фракций ФЛ нейрональных мембран, в первую очередь ФИ. Полученные результаты обосновывают включение мексидола в комплексную терапию ТИА в ВБС на фоне ХИГМ, особенно у больных пожилого возраста.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Верещагин Н.В., Пирадов М.А., Суслина З.А. *Инсульт: принципы диагностики, лечения и профилактики*. М.: Интермедика; 2002. [Vereshchagin NV, Piradov MA, Suslina ZA. *Insult: printsipy diagnostiki, lecheniya i profilaktiki*. M.: Intermedika; 2002. (In Russ.)].
2. Варакин Ю.Я. Профилактика инсультов. *Медицина неотложных состояний*. 2007;2(9):98-103. [Varakin YuYa. Stroke prevention. *Meditsina Neotlozhnykh Sostoyaniy*. 2007;2(9):98-103. (In Russ.)].
3. Федин А.И. *Клинические аспекты патогенетической терапии ишемии головного мозга. Минимизация негативного прогноза*. М.: АСТ; 2016. [Fedin AI. *Klinicheskie aspekty patogeneticheskoi terapii ishemii golovnogo mozga. Minimizatsiya negativnogo prognoza*. M.: AST; 2016. (In Russ.)].
4. Стаховская Л.В., Тютюмова Е.А., Федин А.И. Современные подходы к нейропротективной терапии ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(8-2):75-80. [Stakhovskaya LV, Tyutyumova EA, Fedin AI. Modern approaches to neuroprotective treatment of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(8-2):75-80. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171178275-80>
5. Воронина Т.А. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике. *РМЖ*. 2016;24(7):434-438. [Voronina TA. The pioneer of antioxidant neuroprotection. 20 years in clinical practice. *RMJ*. 2016;24(7):434-438. (In Russ.)].
6. Одинак М.М., Вознюк И.А. Мексидол в лечении острой и хронической ишемии головного мозга. *Вестник практической неврологии*. 2003; 7:21-26. [Odinak MM, Voznyuk IA. Mexidol in the therapy of acute and chronic brain ischemia. *Vestnik Prakticheskoy Nevrologii*. 2003;7:21-26. (In Russ.)].
7. Новикова Л.Б., Шарафутдинова Л.Р., Шарапова К.М. Применение мексидола в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(9):83-85. [Novikova LB, Sharafutdinova LR, Sharapova KM. The use of mexidol in acute period of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013; 113(9):83-85. (In Russ.)].
8. Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Долгова Н.А. Оптимизация липид-снижающей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(2):42-45. [Shepankevich LA, Nicolae YuA, Dolgova NA. Optimization of hypolipidemic therapy in patients with ischemic stroke and diabetes mellitus. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(2):42-45. (In Russ.)].
9. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Сосудистые заболевания головного мозга: перспективы патогенетической метаболической гемангиокоррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(9):78-83. [Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV. Vascular diseases of brain: opportunities of pathogenetic metabolic hemangiocorrection. *Zhurnal Nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(9):78-83. (In Russ.)].
10. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р., Бодыхов М.К., Кичук И.В., Гудкова Ю.В., Солдатенкова Т.Д., Кондрашова Т.Т., Калинина Е.В., Новичкова М.Д., Кербилов О.В. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106(18):47-54. [Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Nartsysov YaR, Bodykhov MK, Kichuck IV, Gudkova YuV, Soldatenkova TD, Kondrashova TT, Kalinina EV, Novichkova MD, Kerbikov OV. The randomized double-blind placebo-controlled study of efficacy and safety of mexidol in the complex therapy of ischemic stroke in the acute period. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(18):47-54. (In Russ.)].
11. Одинак М.М., Янишевский С.Н., Цыган Н.В., Голохвастов С.Ю., Вознюк И.А., Труфанов А.Г. Применение сукцинатов для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемической полутени у пациентов с инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(12-2):12-17. [Odinak MM, Yanishevskii SN, Tsygan NV, Golokhvastov SYU, Vozniuk IA, Trufanov AG. The use of succinates for the correction of metabolic disorders in the penumbra in patients with stroke.

- Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2013;113(12-2):12-17. (In Russ.).
12. Чифранова Ж.Ю., Макоത്രова Т.А., Удачин В.А., Колединцева Е.В. Оценка эффективности применения мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(4):49-52. [Chifranova ZhYu, Makotrova TA, Udachin VA, Koledintseva EV. Efficacy of mexidol in the combination with thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2012;112(4):49-52. (In Russ.).]
 13. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В., Агафьина А.С., Голиков К.В., Богданов Э.И., Якупова А.А., Рошковская Л.В., Лукинских Н.В., Локштанова Т.М., Повереннова И.Е., Шепанкевич Л.А. 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(3-2):55-65. [Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, Melnikova EV, Agafina AS, Golikov KV, Bogdanov EI, Yakupova AA, Roshkovskaya LV, Lukinykh LV, Lokshtanova TM, Poverennova IE, Shepankevich LA. 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 im. S.S. Korsakova.* 2017;117(3-2):55-65. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>
 14. Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танашиян М.М., Суслина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Нервные болезни.* 2006;1:33-36. [Smirnova IN, Fedorova TN, Tanashyan MM, Suslina ZA. Clinical efficacy and antioxidant activity of Mexidol in chronic cerebrovascular diseases. *Nervnye Bolezni.* 2006;1:33-36. (In Russ.).]
 15. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Коваленко А.В., Соколов М.А. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной церебральной ишемии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1999;99(2):65-71. [Gusev EI, Skvortsova VI, Kovalenko AV, Sokolov MA. Mechanisms of brain tissue damage from acute focal cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 1999;99(2):65-71. (In Russ.).]
 16. Подгорный Г.А., Слюсарь Н.Н., Юрасов В.З. *Изучение липидов в центральной нервной системе в норме и патологии.* Материалы конгресса «Здоровье человека». Тверь. 1996. [Podgorniy GA, Slyusar' NN, Yurasov VZ. *The study of lipids in the central nervous system in the norm and pathology.* Materials of the Congress «Human Health». Tver'. 1996. (In Russ.).]
 17. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1985; 85(9):1281-1288. [Shmidt EV. Classification of vascular lesions of the brain and spinal cord. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 1985; 85(9):1281-1288. (In Russ.).]
 18. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. *Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге.* В кн.: *Болезни нервной системы: Руководство для врачей.* Т. 1. Под ред. Яхно Н.Н., Штульмана Д.Р. М.: Медицина; 2005. [Damulin IV, Parfenov VA, Skoromets AA, Yakhno NN. *Naruseniya krovoobrashcheniya v golovnom i spinnom mozge.* V kn.: *Bolezni nervnoi sistemy: Rukovodstvo dlya vrachev.* T. 1. Pod red. Yakhno NN, Shtul'man DR. M.: Meditsina; 2005. (In Russ.).]
 19. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke.* 1989;20:864-870. <https://doi.org/10.1161/01.str.20.7.864>
 20. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В., Елкин М.Н., Ерохина Л.Г., Стаховская Л.В., Чекнева Н.С., Суслина З.А., Тимербаева С.Л., Федин П.А., Бодарева Э.А., Скоромец А.А., Сорокоумов В.А., Ивашкин В.Т., Гигорьев Ю.В., Первозванский Б.Е. Применение танакана при начальных стадиях сосудистой мозговой недостаточности: результаты открытого многоцентрового исследования. *Неврологический журнал.* 1998;3(6):18-22. [Yakhno NN, Damulin IV, Zakharov VV, Elkin MN, Erohina LG, Stakhovskaja LV, Chekneva NS, Suslina ZA, Timerbaeva SL, Fedin PA, Bodareva EA, Skoromets AA, Sorokoumov VA, Ivashkin VT, Gigor'ev YuV, Pervozvanskiy BE. Application of tanakan in the initial stages of cerebral vascular insufficiency: results of open multicenter study. *Nevrologicheskiy zhurnal.* 1998;3(6):18-22. (In Russ.).]
 21. Tinetti ME. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1986;34:119-126. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1986.tb05480.x>
 22. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal cognitive assessment, MoCa: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:695-699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
 23. Вейн А.М. Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. *Депрессия в неврологической практике (клиника, диагностика, лечение).* М.: Медицинское информационное агентство; 2002. [Vein AM, Voznesenskaya TG, Golubev VL, Djukova GM. *Depressiya v neurologicheskoy praktike (klinika, diagnostika, lecheniye).* M.: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2002. (In Russ.).]
 24. Spilberger CD. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory.* Palo Alto. 1970.
 25. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatr.* 1961;5:561-571. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
 26. Крыжановский Г.Н. *Общая патофизиология нервной системы.* М.: Медицина; 1997. [Kryzhanovskiy GN. *Obshchaya patofiziologiya nervnoy sistemy.* M.: Medicina; 1997. (In Russ.).]
 27. Лещинский Л.Д. Обоснование и опыт применения ингибиторов перекисного окисления липидов (ПОЛ) у больных ишемической болезнью сердца. *ТОП-медицина.* 1998;4:9-11. [Leshchinskiy LD. Justification and experience of application of inhibitors of lipid peroxidation (LPO) in patients with coronary heart disease. *TOP-meditsina.* 1998;4:9-11. (In Russ.).]
 28. Коробейникова Э.Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой. *Лабораторное дело.* 1989;7:8-9. [Korobeynikova EN. Modification of determination of lipid peroxidation products in reaction with thiobarbituric acid. *Laboratornoye Delo.* 1989;7:8-9. (In Russ.).]
 29. Крыжановский Г.Н., Тупеев И.Р., Никушкин Е.В., Бордюков М.М., Юзефова С.М. Антиоксидантная система в динамике комбинированного лечения больных эпилепсией традиционными противосудорожными препаратами и антиоксидантом — альфа-токоферолом. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1993;10:362-364. [Kryzhanovskiy GN, Tupeev IR, Nikushkin EB, Borduykov MM, Yuzefova SM. The antioxidant system in the dynamic combined treatment of epilepsy patients with traditional anticonvulsant preparations and an antioxidant — alpha-tocopherol. *Bull Exp Biol Med.* 1993;10:362-364. (In Russ.).]
 30. Мацуль В.М., Каргаполов А.В. Использование метода проточной горизонтальной хроматографии для выделения фосфатидилинозитов эндоплазматических мембран с помощью метода проточной горизонтальной хроматографии. *Биохимия.* 1981;46:4:691-698. [Matsul' VM, Kargapolov AV. Using the flow horizontal chromatography method for isolating phosphatidylinositols of endoplasmic membranes using flow horizontal chromatography. *Biokhimiya.* 1981;46:4:691-698. (In Russ.).]
 31. Каргаполов А.В. *Использование инфракрасной спектроскопии крови для прогнозирования и диагностики заболеваний.* Материалы конгресса «Здоровье человека». Тверь. 1996. [Kargapolov AV. *Use of infrared spectroscopy of blood to predict and diagnose diseases.* Materials of the Congress «Human Health». Tver'. 1996. (In Russ.).]
 32. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Горяинова И.И. *Механизм действия и обоснование применения препарата мексидол в неврологии.* М.: Институт биохимической физики, НИИ фармакологии РАН; 2002. [Voronina TA, Smirnov LD, Goryaynova II. *Mekhanizm deystviya i obosnovaniye primeneniya preparata mexidol v nevrologii.* M.: Institut biokhimicheskoi fiziki, NII Farmakologii RAMN; 2002. (In Russ.).]
 33. Шулькин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов *in vitro.* *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(2):35-39. [Shulkin AV. Mexidol influence on the development of the phenomenon of neurons excitotoxicity *in vitro.* *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2012;112(2):35-39. (In Russ.).]
 34. Manno EM, Atkinson JL, Fulgham JR, Wijdicks EFM. Emerging medical and surgical management strategies in the evaluation and treatment of intracerebral hemorrhage. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:420-433. <https://doi.org/10.4065/80.3.420>
 35. Adams HP, Kappelle LJ, Biller J, Gordon DL, Love BB, Gomez F, Heffner M. Ischemic stroke in young adults. *Arch Neurol.* 1995;52(5):491. <https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540290081021>