

Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга

© Е.И. ЧУКАНОВА, А.С. ЧУКАНОВА

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение эффективности и безопасности терапии лекарственным препаратом (ЛП) Мексидол, используемым внутривенно капельно (500 мг 1 раз в день) в виде инфузий в течение 14 дней, с последующим приемом перорально ЛП Мексидол ФОРТЕ 250 в дозе 250 мг (1 таблетка) 3 раза в день в течение 60 дней у больных с хронической ишемией мозга на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза.

Материал и методы. В открытую наблюдательную программу включены 60 пациентов с установленным диагнозом хронической ишемии мозга, подтвержденным нейровизуализационными методами исследования.

Результаты и заключение. Результаты исследования показали высокую эффективность и безопасность последовательной терапии (инъекции и затем прием таблетированной формы ЛП Мексидол ФОРТЕ 250). На фоне лечения отмечено улучшение эмоционального и когнитивного статуса, уменьшение двигательных нарушений, а также выраженности субъективных проявлений. Показана высокая приверженность пациентов к проводимой терапии.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, артериальная гипертензия, атеросклероз, этилметилгидроксипиридина сукцинат, мексидол, когнитивные нарушения.

Сведения об авторах:

Чуканова Елена Игоревна — e-mail: chukanova-elena@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-32919615>

Чуканова Анна Сергеевна — e-mail: chukanova.anna@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0940-782X>

Как цитировать:

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(9):39-45. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911909139>

Efficacy and safety of the drug mexidol FORTE 250 as part of sequential therapy in patients with chronic ischemia of the brain

© E.I. CHUKANOVA, A.S. CHUKANOVA

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To study the efficacy and safety of mexidol dripped intravenously (500 mg once a day) in the form of infusions for 14 days, followed by oral administration of mexidol FORTE 250 at a dose of 250 mg (1 tablet) 3 times a day for 60 days, in treatment of chronic brain ischemia in patients with hypertension and atherosclerosis.

Material and methods. The open observation program included 60 patients with an established diagnosis of chronic brain ischemia confirmed by neuroimaging methods.

Results and conclusion. The results of the study show the high efficacy and safety of sequential therapy (injections followed by tablets of mexidol FORTE 250). The treatment improves emotional and cognitive status, decreases motor disorders and severity of subjective manifestations. High adherence of patients to the therapy is shown.

Keywords: chronic cerebrovascular disease, arterial hypertension, atherosclerosis, ethylmethylhydroxypyridine succinate, mexidol, cognitive impairment.

Information about the authors:

Chukanova E.I. — e-mail: chukanova-elena@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-32919615>

Chukanova A.S. — e-mail: chukanova.anna@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0940-782X>

To cite this article:

Chukanova EI, Chukanova AS. Efficacy and safety of the drug mexidol FORTE 250 as part of sequential therapy in patients with chronic ischemia of the brain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(9):39-45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911909139>

Автор, ответственный за переписку: Чуканова Елена Игоревна — e-mail: chukanova-elena@yandex.ru

Corresponding author: Chukanova E.I. — e-mail: chukanova-elena@yandex.ru

В России насчитываются не менее 1,5 млн человек, страдающих хроническими формами цереброваскулярных заболеваний, поэтому актуальность решения этой проблемы в нашей стране можно определить как чрезвычайную, требующую концентрации усилий специалистов разного профиля [1, 2].

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) — хроническая прогрессирующая форма цереброваскулярной недостаточности, связанная с мелкоочаговым или диффузным поражением головного мозга и проявляющаяся комплексом неврологических и нейропсихологических расстройств [3].

Формирование и прогрессирование цереброваскулярной недостаточности носит, как правило, многофакторный характер, а у больных старших возрастных групп имеется связь и с собственно инволюционными изменениями мозговой ткани. Как правило, у одного пациента сочетаются несколько факторов риска, при этом ни один из них не может целиком объяснить ни выраженность неврологических нарушений, ни характер течения заболевания, что подтверждает сложность механизмов возникновения и прогрессирования как острой, так и хронической сосудистой мозговой недостаточности [4].

Развитие морфофункциональных изменений при ХИМ обусловлено недостаточностью мозгового кровообращения в относительно стабильной форме или в виде повторных кратковременных эпизодов дисциркуляции, которые протекают бессимптомно или проявляются клинически. Степень структурных изменений мозга при дисциркуляции может колебаться от изменений в отдельных нейронах, глиоцитах и волокнах белого вещества до инфарктов различной величины и локализации, что в итоге проявляется очаговыми изменениями головного мозга, диффузными изменениями белого вещества и церебральной атрофией.

При ишемии (как острой, так и хронической) происходит резкое усиление окислительных процессов, что в сочетании с недостаточностью системы антиоксидантной защиты приводит к окислительному стрессу. При снижении мозгового кровотока и развитии церебральной ишемии основным источником интермедиаторов O_2 являются нарушенные процессы митохондриального окислительного фосфорилирования. Нарушение функций митохондрий и их деструкция являются одной из причин развития окислительного стресса. Окислительный стресс — процесс образования «активных форм кислорода» — супероксидов и перекиси водорода, окислителей, разрушающих клеточное содержимое, включая ДНК [4–6].

Формирование любого очага ишемического повреждения сопровождается синтезом и секрецией широкого спектра регуляторных пептидов, направленной миграцией воспалительных клеток, активацией разнообразных сигнальных молекул. Начальными звеньями патологической цепи, формирующейся на фоне различных факторов риска, являются развитие первичного системного гуморального ответа («цитокинового ответа») и в последующем развитие эндотелиальной дисфункции, приводящей к нарушениям целостности гематоэнцефалического барьера [7]. Эндотелиальная дисфункция, обусловленная нарушениями клеточного энергетического метаболизма, определяет до 70% осложнений, возникающих у пациентов с теми или иными факторами риска. Клинической реализацией этого процесса является развитие микро- и макроангиопатий. Окислительный стресс является предтечей развития «клеточной

смерти» (апоптоза), при этом он активирует нейротрофины, которые входят в систему защитных процессов нервной системы и приводят к включению процессов нейропластичности [6].

Проявления ХИМ зависят от тяжести и/или распространенности процесса и включают в себя наличие астенических, когнитивных, психоневрологических и очаговых неврологических расстройств. Самым ранним и наиболее распространенным клиническим симптомом заболевания является нарушение когнитивных функций. Уже на самых ранних стадиях ХИМ у 85–90% пациентов выявляются когнитивные нарушения различной степени выраженности. Когнитивный дефицит, в данном случае «сосудистые когнитивные расстройства», — симптом заболевания, развивающийся одним из первых, почти всегда сочетается с эмоциональными расстройствами и в последующем, на более позднем этапе формирования ХИМ, достигает уровня деменции. На поздних стадиях ХИМ также присоединяются двигательные нарушения, представленные лобной (подкорковой) дисбазией (апраксия ходьбы), постуральной неустойчивостью, иногда выявляются мозжечковый синдром и симптомы пирамидной недостаточности.

Приоритетным направлением патогенетической терапии является лечение, направленное на устранение факторов риска развития любой сосудистой патологии (гипотензивная, антитромботическая и гиполипидемическая терапия, нормализация уровня глюкозы крови). Однако для прерывания протекающего в головном мозге «ишемического каскада», возникающего в ответ на развитие хронической гипоксии, необходимо назначение антиоксидантов, нейрометаболических и нейропротективных препаратов. В клинической практике реализация многокомпонентной коррекции факторов риска с назначением препаратов, влияющих на энергообмен, и лекарственных средств с нейропротективной и нейрорегенерационной активностью затруднительна. В среднем более 50% пациентов не соблюдают режим терапии, что приводит к снижению эффективности лечения и увеличению встречаемости нежелательных побочных эффектов. Одним из вариантов терапевтических стратегий, увеличивающих комплаентность у пациентов с уменьшением риска развития нежелательных явлений (НЯ), может быть применение лекарственных препаратов с мультимодальной и модулирующей направленностью. Обоснованием для мультимодальной фармакотерапии являются мультифакторная этиология и патогенез ХИМ, требующие лечения соматической патологии, а также возможность неблагоприятных лекарственных интеракций при полипрагмазии и изменения фармакокинетики препаратов в пожилом возрасте [8, 9].

Приоритетным направлением мультимодальной фармакотерапии ХИМ признано воздействие на энергетический обмен нейронов и улучшение мозгового кровообращения [10–14].

С позиций мультимодальной терапии представляет интерес этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЛП Мексидол и ЛП Мексидол ФОРТЕ 250), занимающий особое положение, поскольку, модулируя разные звенья свободно-радикальных процессов в биомембранах и внутри клетки, данное лекарственное средство не проявляет свойств прооксидантов, что при определенных условиях характерно для многих других антиоксидантов [5, 8, 10–12]. Обладая антиоксидантной, нейротрофической и антигипоксантами активностью, а также гипогликемическим, антиагрегант-

ным и цереброваскулярным эффектами, препарат объединяет свойства сразу нескольких групп лекарственных средств, используемых для патогенетической коррекции ХИМ. Структурные особенности активной молекулы определяют не только антиоксидантный и мембранопротекторный эффекты препарата, но и активацию энергообмена в нейроне с прямым воздействием на дыхательную цепь и ее восстановлением в условиях гипоксии/ишемии [8, 9, 11, 13]. Этилметилгидроксипиридина сукцинат не только реализует антиоксидантные и антигипоксикантные свойства в зоне ишемии, но также снижает выраженность эндотелиальной дисфункции и нормализует реологические свойства крови за счет увеличения соотношения простациклин/тромбоксан А₂, торможения синтеза лейкотриенов и снижения АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, активизирует иммунную систему организма [9, 13].

Благодаря многофакторному механизму действия и широкому спектру фармакологических эффектов (церебропротективный, антиоксидантный, противогипоксический, транквилизирующий, антистрессорный, ноотропный, вегетотропный, противосудорожный), а также положительному влиянию на кровоснабжение головного мозга, улучшению реологических и гемокоагуляционных свойств крови и активации иммунной системы ЛП Мексидол нашел широкое применение в терапии острой и хронической ишемии. Обзор научных публикаций показал, что применение ЛП Мексидол в популяции пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью позволяет добиться более быстрого и стойкого регресса основных клинических проявлений ХИМ [8—22].

В проведенных исследованиях доказано, что применение ЛП Мексидол у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями приводит к улучшению состояния пациентов и уменьшению выраженности наиболее часто встречающихся клинических проявлений данной патологии, таких как астенический синдром, психоэмоциональные расстройства и вестибулоатактические нарушения. Мексидол оказывает выраженное положительное влияние на неврологический статус, когнитивные функции и функциональное состояние мозга [13, 14, 17, 23, 24].

По данным разных авторов, суммарно положительную динамику на фоне лечения ЛП Мексидол регистрировали у 66,9—95,7% участников исследований по сравнению с лечением группы контроля, в которой данный показатель равнялся 54,8—65%, при этом была подтверждена безопасность его применения [12, 15, 17, 18].

В настоящее время после проведения ряда исследований рекомендована новая схема лечения ЛП Мексидол в оптимальных терапевтических дозах: 500—1000 мг внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 14 дней с переходом на пероральный прием 500—750 мг препарата в течение 60 дней [19, 23].

В 2015 г. было закончено клиническое исследование эффективности и безопасности ЛП Мексидол в новых терапевтических дозах у пациентов с ХИМ. Мексидол назначали в дозе 500 мг внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 14 дней с переходом на пероральный прием 500 мг препарата — 250 мг 2 раза в сутки на протяжении 60 дней. Результаты этого исследования достоверно свидетельствовали о клинической эффективности и безопасности ЛП Мексидол при лечении больных с ХИМ. Препарат оказывал выраженное влияние на регресс психоэмоциональных нарушений и двигательных расстройств, а также улучшал

качество жизни пациентов с ХИМ [19]. Результаты проведенного в 1916 г. исследования эффективности и безопасности применения ЛП Мексидол у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в новых рекомендуемых схемах лечения также подтвердили его эффективность и безопасность [23].

Таким образом, основным преимуществом ЛП Мексидол является многофакторность его воздействия (нейропротективное и мембраностабилизирующее действие, активизация нейропластичности, гиполипидемический, гипотензивный эффекты, дополнительный вектор воздействия на сопутствующую кардиоваскулярную и метаболическую патологию), простота схемы лечения, что способствует его широкому использованию. Сложность одновременного приема нескольких препаратов и рост затрат на их приобретение могут существенно снижать приверженность пациента лечению, поэтому весьма желательно использование лекарственных средств, в частности ЛП Мексидол, с мультимодальным воздействием. Использование ЛП Мексидол, имеющего множество эффектов, в значительной степени снижает стоимость лечения, позволяя пациенту длительное время соблюдать назначения врача и избегать последствий полипрагмазии [25].

В подтверждение эффективности и безопасности новой схемы назначения парентеральной формы ЛП Мексидол и таблетированной формы ЛП Мексидол ФОРТЕ 250 была проведена наблюдательная программа «Изучение эффективности и безопасности последовательного применения лекарственного препарата Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 у больных с ХИМ на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза».

Цель работы — изучение эффективности и безопасности терапии ЛП Мексидол, используемым внутривенно капельно (500 мг 1 раз в день) в виде инфузий в течение 14 дней, с последующим приемом перорально ЛП Мексидол ФОРТЕ 250 в дозе 250 мг (1 таблетка) 3 раза в день в течение 60 дней у больных с ХИМ на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза.

Задачами исследования были оценка эффективности ЛП Мексидол и ЛП Мексидол ФОРТЕ 250 в составе комплексной терапии у больных ХИМ на фоне стандартной терапии в течение 74 дней при последовательном внутривенном и пероральном введении в сравнении с пациентами группы контроля; оценка безопасности ЛП Мексидол и ЛП Мексидол ФОРТЕ 250 в составе комплексной терапии у больных ХИМ на фоне стандартной терапии в течение 74 дней при последовательном внутривенном и пероральном введении в сравнении с контролем; изучение влияния курсового парентерального и перорального приема этих препаратов на динамику неврологических и психоневрологических проявлений ХИМ в сравнении с группой контроля.

Материал и методы

В исследование были включены 60 пациентов с ХИМ, находившихся на амбулаторном лечении.

Критериями включения в исследование были возраст больных от 45 до 75 лет, установленный диагноз ХИМ, соответствующий критериям МКБ-10 и верифицированный методами нейровизуализации (МРТ); стабильное течение заболевания не менее 1 мес до скрининга; наличие у пациентов сочетания артериальной гипертензии, атеросклероза; отсутствие лекарственной терапии препаратами vaso-

активного, ноотропного, нейротрофического, нейрогенерационного и антиоксидантного действия, в том числе с действующим веществом этилметилгидроксипиридина сукцинат, за 3 мес до включения в исследование.

Все пациенты получали базовую (сопутствующую) терапию, включающую препараты, действие которых направлено на достижение полной коррекции имеющихся у них факторов риска (гипотензивные, кардиальные, антитромботические препараты по показаниям). При наборе пациентов в исследование применен метод рандомизации. Исследование проведено открытым методом.

Основную группу составили 30 пациентов (10 мужчин и 20 женщин), получавших ЛП Мексидол по новой рекомендуемой схеме лечения: внутривенно капельно (500 мг 1 раз в день) в виде инфузий в течение 14 дней, последующий прием ЛП Мексидол ФОРТЕ 250 перорально в дозе 250 мг (1 таблетка) 3 раза в день в течение 60 дней.

Контрольную группу составили 30 пациентов (11 мужчин и 19 женщин), сопоставимых по возрасту, факторам риска и степени выраженности неврологических проявлений.

Неврологический статус пациентов фиксировали на момент включения в исследование (1-й визит) и повторно на 14-е (2-й визит) и 74-е (3-й визит) сутки наблюдения. Для оценки неврологического статуса применяли следующие шкалы: модифицированный опросник субъективных неврологических симптомов (ОСНС), шкалу астении MFI-20, шкалу тревоги и депрессии Гамильтона (HADS), Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA), шкалу оценки двигательной активности у пожилых (M. Tinetti) [26], шкалу общего впечатления (CGI), фиксировали оценку проводимой терапии пациентами и врачами, а также оценку данных объективных методов обследования (артериальное давление — АД, частота сердечных сокращений — ЧСС, лабораторные показатели и др.). Обязательными были фиксирование и анализ возникших НЯ.

Результаты исследования обрабатывали с помощью компьютерных программ SPSS и Statistica. Достоверность различий принимали при $p < 0,05$ (доверительный интервал — ДИ — 95%).

Результаты

Полный курс терапии (74 дня) завершили все пациенты, включенные в исследование.

В основной группе 10 (33,3%) пациентов имели артериальную гипертонию с длительностью течения $7,5 \pm 2,7$ года. Тяжелая и умеренная формы течения отмечены у 6 (20%) пациентов. Атеросклеротическое повреждение сосудов мозга было диагностировано у 7 (23,3%) пациентов, сочетание атеросклероза и артериальной гипертонии — у 13 (43,3%)

больных. Изолированные гемодинамически значимые стенозы магистральных артерий головы имели 4 (13,3%) пациента, вовлеченность в атеросклеротический процесс магистральных и интракраниальных сосудов мозга отмечена у 3 (10%) пациентов. У 5 (16,7%) пациентов выявлено сочетание атеросклеротического поражения сосудов мозга и сосудов сердца. Вовлеченность трех сосудистых систем (мозга, сердца и нижних конечностей) наблюдали у 1 (3,3%) пациента.

В начале исследования (1-й визит) пациенты основной и контрольной групп имели сопоставимую выраженность неврологических симптомов. У всех пациентов преобладали астенические жалобы — 54 (90%) больных, психоэмоциональные симптомы — 47 (78,3%), негрубые вестибулокоординаторные нарушения — 41 (68,3%). У пациентов как основной, так и контрольной группы также определялась легкая пирамидная симптоматика (в виде оживления и асимметрии сухожильных рефлексов, наличия аксиальных рефлексов, выявления легких парезов конечностей) — 12 (20%) пациентов.

На фоне парентерального лечения ЛП Мексидол и перорального приема ЛП Мексидол ФОРТЕ 250 по модифицированному опроснику субъективных неврологических расстройств прослежено положительное влияние проводимой терапии на протяжении всего периода наблюдения. Так, уже на 14-е сутки наблюдения отмечено существенное снижение баллов по сравнению с базальной оценкой пациентов основной группы на 1-м визите ($p < 0,01$) и базальной оценкой у пациентов группы контроля ($p < 0,05$). При сравнении показателей на 3-м визите (74-е сутки) динамика показателей шкалы ОСНС у пациентов основной группы была статистически достоверно лучше, чем у пациентов контрольной группы. Обращает на себя внимание то, что у пациентов контрольной группы наблюдающаяся положительная динамика в начале лечения (14-е сутки) в последующем, на 74-й день наблюдения, не отмечена (табл. 1).

По основным используемым психоэмоциональным шкалам — MoCA, HADS на фоне парентерального лечения ЛП Мексидол и перорального приема ЛП Мексидол ФОРТЕ 250 через 74 дня от начала лечения была отмечена достоверная положительная динамика состояния пациентов — достоверно уменьшилась выраженность когнитивных и аффективных нарушений. Оценка когнитивных функций по шкале MoCA увеличилась в среднем на 3,3 балла (14% от исходного уровня), при этом максимальная динамика отмечена в отношении зрительно-конструктивных навыков (прирост на 19%), внимания (на 18%) и памяти (на 25%).

Наиболее значимое улучшение достигнуто по шкале HADS. На этапе включения в программу медиана балла по HADS составила 15,00 (10,50; 21,00) балла, по подшка-

Таблица 1. Динамика показателей (в баллах) по ОСНС

Table 1. Dynamics of indicators of a point assessment on the subjective questionnaire of neurological disorders (With ONR)

Показатель	1-е сутки		14-е сутки		74-е сутки	
	основная группа	контроль	основная группа	контроль	основная группа	контроль
Головокружение	5,00 (3,00; 7,00)	5,50 (4,00; 6,00)	3,00 (1,75; 4,25)	4,00 (2,00; 4,75)	1,50 (0,75; 3,00)	3,00 (2,00; 6,00)
Шаткость походки	4,00 (1,00; 6,25)	5,00 (4,00; 7,00)	3,50 (0; 4,25)	4,00 (2,00; 5,00)	1,00 (0; 2,00)	3,00 (2,00; 5,25)
Шум в ушах	3,50 (1,00; 6,25)	5,00 (3,00; 6,00)	2,50 (1,00; 4,25)	3,00 (2,00; 4,00)	1,00 (0; 2,00)	3,00 (1,75; 4,00)
Головная боль	5,00 (3,75; 7,00)	5,00 (3,00; 5,75)	3,00 (1,75; 5,00)	3,00 (2,00; 4,00)	2,00 (1,00; 2,25)	3,00 (2,00; 4,00)
Утомляемость	6,00 (4,00; 8,00)	6,00 (4,25; 7,00)	4,00 (2,00; 5,00)	4,00 (2,00; 5,75)	2,00 (1,00; 4,00)	3,00 (2,00; 4,00)

ле тревоги — 8,00 (5,00; 11,00), что соответствовало субклинически выраженной тревоге, а по подшкале депрессии — 7,00 (5,00; 10,00), что является верхней границей отсутствия депрессии. На фоне проводимого лечения уже ко 2-му визиту отмечена статистически значимая нормализация эмоционального состояния — общий балл по шкале HADS был 12 (9,00; 15,00), по подшкале тревоги — 6,00 (4,00; 8,00), по подшкале депрессии — 6,00 (4,00; 7,50). К окончанию наблюдения динамика была еще более отчетливой — общий балл 10,00 (7,50; 12,00); соответственно по подшкале тревоги — 5,00 (3,00; 6,00), депрессии — 5,00 (3,00; 7,00). Данные показатели отражали статистически достоверную положительную разницу по сравнению с динамикой пациентов в группе контроля ($p < 0,01$). При анализе связей исследуемых показателей по выраженности эмоциональных нарушений с балльной оценкой по субъективному опроснику неврологических расстройств выявлена сильная прямая корреляционная зависимость ($r = 0,476$ и $r = 0,400$).

На момент включения в исследование выраженность астении в основной группе пациентов по шкале MFI-20 составляла 66,00 балла (58,00; 73,00), при максимально возможной оценке 100 баллов и минимально возможной 20 баллов, что соответствовало выраженной астении. К 14-му дню наблюдения отмечено статистически значимое улучшение показателей ($p < 0,01$) — 59,00 (49,00; 64,00) балла. Такая же тенденция сохранялась и к 3-му визиту ($p < 0,01$) — 45,00 (34,00; 57,00), при этом чем выше был уровень астении, тем выше был уровень тревоги и депрессии (прямая корреляционная зависимость по общему баллу шкалы MFI-20 составила $r = 0,618$; по подшкале тревоги — $r = 0,605$ и подшкале депрессии — $r = 0,618$).

При оценке показателей двигательной активности (устойчивость и походка) по шкале Тиннетти установлено, что на момент включения в исследование у пациентов основной группы средний балл составлял $25,9 \pm 1,9$. В дальнейшем (2-й визит) данный показатель имел тенденцию к нарастанию на 7,3 балла и составил $33,2 \pm 2,4$, а на 3-м визите (74-й день наблюдения) достиг $38,7 \pm 2,1$ балла. В группе контроля динамика балльной оценки по шкале двигательной активности Тиннетти была незначительной и составила $25,5 \pm 1,8$; $26,2 \pm 1,9$ и $25,2 \pm 2,3$ балла соответственно. Статистические различия основной и контрольной групп были достоверны на 2-м визите — $p < 0,05$, а на 3-м визите (74-й день наблюдения) — $p < 0,01$ (табл. 2).

Показатели шкалы CGI у пациентов на 74-й день лечения ЛП Мексидол и ЛП Мексидол ФОРТЕ 250 оптимальных терапевтических дозах по новой схеме были выражены следующими результатами: «отлично» — 43,3% пациентов, «хорошо» — 46,7%, «удовлетворительно» — 10%, «без динамики» — 0%, «ухудшение» — 0%. Положительная оценка терапии ЛП Мексидол была дана врачами-иссле-

дователями в 93,3% случаев. В группе контроля аналогичный показатель составил 36,7%.

Безопасность проводимой терапии оценивали с учетом влияния на сердечно-сосудистую систему и риска НЯ. Возникновения отрицательного влияния препарата на сердечно-сосудистую систему выявлено не было, более того, у пациентов, составивших основную группу, было зарегистрировано снижение уровня общего холестерина на 9,7% от исходного уровня и индекса атерогенности на 6,5%.

У 1 (3,3%) пациента на фоне парентерального лечения ЛП Мексидол и перорального приема ЛП Мексидол ФОРТЕ 250 было зафиксировано возникновение дискомфорта в эпигастральной области с возникновением ощущения тошноты и расстройство стула. Данный побочных эффект не зависел от соотношения приема препарата и пищи и регрессировал в течение 3 дней без приема дополнительных препаратов.

При применении исследуемого препарата не зафиксировано нежелательных лекарственных взаимодействий ЛП Мексидол (парентеральный и пероральный прием) с другими препаратами (антигипертензивные, антитромботические, гиполипидемические), входившими в состав базисной терапии.

Обсуждение

Полученные результаты наблюдательной программы свидетельствуют об эффективности и безопасности ЛП Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с ХИМ на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза. Наиболее значимая положительная динамика была отмечена по ОШНС, шкале астении MFI-20 и шкале Тинетти. Эти результаты согласуются с изменениями выраженности эмоциональных нарушений по шкале HADS, общий балл по которой снизился уже к окончанию парентерального применения ЛП Мексидол (14-е сутки наблюдения) на 20% по сравнению с исходным уровнем. Улучшение когнитивных функций, исследованных с помощью шкалы MoCA, составило 3,3 балла, т.е. 14% от исходного уровня, что было статистически достоверно.

Учитывая статистически достоверную динамику по выбранным шкалам, увеличивающуюся с длительностью лечения при последовательном применении ЛП Мексидол и ЛП Мексидол ФОРТЕ 250 у больных с ХИМ на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза, и его безопасность применения, можно сделать вывод о целесообразности исследуемой схемы лечения. Дополнительным косвенным признаком эффективности терапии ЛП Мексидол может являться высокая приверженность пациентов лечению, равная 100%. Этому, безусловно, способствовала новая двойная дозировка в 1 таблетке ЛП Мексидол ФОРТЕ 250

Таблица 2. Динамика балльной оценки шкалы Тиннетти с ХИМ на фоне лечения ЛП Мексидол, баллы

Table 2. The dynamics of the scoring scale Tinetti of the chronic brain ischemia in the treatment with Mexidol

Группа	1-й визит (до начала лечения)	2-й визит (14-е сутки)	3-й визит (74-е сутки)
Основная	25,9±1,9	33,2±2,4*	38,7±2,1**
Контроль	25,5±1,8	26,2±1,9	25,2±2,3

Примечание. * — $p < 0,05$ — достоверное различие между балльной оценкой до начала лечения и на 2-м визите; ** — $p < 0,01$ — достоверное различие между балльной оценкой до начала лечения и на 3-м визите.

Note. * — $p < 0.05$ significant difference between the score before treatment and on the 2nd visit 2; ** — $p < 0.01$ significant difference between pre-treatment score and 3rd visit 3.

(прием 1 таблетки 250 мг 1 раз вместо 2 таблеток по 125 мг) и высокая оценка по CGI врача (93,3%).

Таким образом, результаты исследования ЛП Мексидол, применяемого в новых оптимальных дозах по новой схеме лечения (500 мг внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 14 дней с переходом на пероральный прием ЛП Мексидол ФОР-

ТЕ 250 в дозе 750 мг в сутки, по 1 таблетке 3 раза в день на протяжении 60 дней), свидетельствуют о его клинической эффективности и безопасности применения у пациентов с ХИМ.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Инсульт*. Руководство для врачей. Под ред. Стаховской Л.В., Котова С.В. 2-е изд., доп. и перераб. М.: ООО «Медицинское информативное агентство»; 2018.
Stroke. Guide for doctors. Edited by Stakhovskaya L.V., Kotov S.V. 2-е ed., rev. and extra. М.: ООО «Medical Informative Agency» 2018. (In Russ.).
2. *Инсульт: современные технологии диагностики и лечения*. Руководство для врачей. Под ред. Пирадова М.А., Танашян М.М., Максимовой М.Ю. 3-е изд., доп. и перераб. М.: МЕДпресс-информ; 2018.
Stroke: modern technologies of diagnosis and treatment. Manual for physicians. Ed. by Piradov M.A., Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu. 3 rev. М.: Medpress-inform; 2018. (In Russ.).
3. Левин О.С. *Диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии*. Методическое пособие. М. 2010.
Levin OS. *Diagnosis and treatment of discirculatory encephalopathy*. Method. benefit. М. 2010. (In Russ.).
4. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Отдельные механизмы патогенеза формирования недостаточности мозгового кровообращения. *Фарматека (кардиология/неврология)*. 2014;13(286):14-20.
Chukanova EI, Chukanova AS. Separate mechanisms of pathogenesis of formation of cerebral circulation insufficiency. *Pharmateca (Cardiology/Neurology)*. 2014;13(286):14-20. (In Russ.).
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга*. М.: Медицина; 2001.
Gusev EI, Skvortsova VI. *Cerebral ischemia*. М.: Medicine; 2001.
6. Гомазков О.А. Нейротрофические и ростовые факторы мозга: регуляторная специфика и терапевтический потенциал. *Успехи физиологических наук*. 2005;36(2):1-25.
Gomazkov OA. Neurotrophic and growth factors of the brain: regulatory specificity and therapeutic potential. *Advances in Physiological Sciences*. 2005;36(2):1-25.
7. Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev*. 2005;57:173-185.
8. Федин А.И. *Избранные лекции по амбулаторной неврологии*. М.: ООО «АСТ 345»; 2013.
Fedin AI. *Selected lectures on outpatient neurology*. М.: LLC «AST 345»; 2013.
9. Соколова Л.П. *Додементные когнитивные расстройства*. М.: ООО «АСТ 345»; 2016.
Sokolova LP. *Documentee cognitive disorders*. М.: LLC «AST 345»; 2016.
10. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. *Хроническая ишемия мозга (факторы риска, патогенез, клиника, лечение)*. Методические рекомендации. М. 2015.
Chukanova EI, Chukanova AS. *Chronic brain ischemia (risk factors, pathogenesis, clinic, treatment)*. Methodical recommendation. М. 2015. (In Russ.).
11. Гусев Е.И., Чуканова Е.И., Чуканова А.С. *Хроническая цереброваскулярная недостаточность (факторы риска, патогенез, клиника, лечение)*. М.: АСТ 345; 2018.
Gusev EI, Chukanova EI, Chukanova AS. *Chronic cerebrovascular insufficiency (risk factors, pathogenesis, clinic, treatment)*. М.: Act 345; 2018. (In Russ.).
12. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. *Хронические сосудистые заболевания головного мозга: дисциркуляторная энцефалопатия*. Руководство для врачей. 3-е изд., пер. и доп. М: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
Kadjikov AS, Manvelov LS, Shahparonova NI. *Chronic vascular diseases of the brain encephalopathy*. Guide for doctors. 3rd edition, revised and expanded. М.: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ.).
13. Танашян М.М., Ладога О.В., Антонова К.В. *Цереброваскулярная патология, метаболический синдром и сахарный диабет: тактика ведения пациентов*. М.: Медиа Сфера; 2014.
Tanashyan MM, Ladoga OV, Antonov KV. *Cerebrovascular pathology, metabolic syndrome and diabetes mellitus: management tactics*. М.: Mediasphere; 2014. (In Russ.).
14. Танашян М.М. *Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром*. Руководство для врачей. М.: ООО «АСТ 345»; 2017.
Tanashyan MM. *Vascular diseases of the brain and metabolic syndrome. Guide for doctors*. М.: LLC «AST 345»; 2017. (In Russ.).
15. Дума С.Н. Возможности антиоксидантной терапии при астении и когнитивном дефиците у пожилых пациентов с хронической ишемией мозга. *Терапевтический архив*. 2013;12:100-105.
Duma SN. Possibilities of antioxidant therapy in asthenia and cognitive deficits in elderly patients with chronic brain ischemia. *Therapeutic Archive*. 2013;12:100-105. (In Russ.).
16. Дроздова Т.В., Фитьмова О.А., Фитьмова А.А. Роль мексидола в терапии умеренных когнитивных расстройств в рамках проявления хронической недостаточности мозгового кровообращения. *Фарматека*. 2012;14:97-103.
Drozдова TV, Fitmova OA, Fitmova AA. The Role of Mexidol in the treatment of moderate cognitive disorders in the framework of the manifestations of chronic cerebrovascular insufficiency. *Pharmateca*. 2012;14:97-103.
17. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(11):21-26.
Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV. Chronic cerebrovascular diseases on the background of metabolic syndrome: new approaches to treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(11):21-26.
18. Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танашян М.М., Суслина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2006;1:61-64.
Smirnova IN, Fedorova TN, Tanashyan MM, Suslina ZA. Clinical efficacy and antioxidant activity of Mexidol in chronic cerebrovascular diseases. *Atmosphere. Nervous disease*. 2006;1:61-64. (In Russ.).
19. 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;115(2):71-74.
Chukanova EI, Chukanova AS, Mamaeva HI. The results of the study of the efficacy and safety of Mexidol in patients with chronic brain ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(2):71-74. (In Russ.).
20. Лебедева Н.В., Храпова Е.В., Федорова Т.Н. Влияние нового отечественного антиоксиданта эмоксипина на состоянии процессов перекисного окисления липидов при лечении больных с преходящими нарушениями мозгового кровообращения и дисциркуляторной энцефалопатией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1991;91(7):79-82.
Lebedeva NV, Khrapova EV, Fedorova TN. The impact of the new Patriotic antioxidant emoxipin on the state of processes of lipid peroxidation in the treatment of patients with transient disorders of cerebral circulation and discirculatornaya encephalopathy. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 1991;91(7):79-82. (In Russ.).
21. Максимова М.Ю., Танашян М.М., Смирнова И.Н. Лечение ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(4):126-129.
Maksimova MYu, Tanashyan MM, Smirnova IN. Treatment of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(4):126-129. (In Russ.).
22. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейропсихотропные эффекты и механизмы действия. *Фарматека*. 2009;6:28-31.
Voronina TA. Mexidol: basic neuropsychotropic effects and mechanisms of action. *Pharmateca*. 2009;6:28-31. (In Russ.).
23. Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Долгова Н.А. Оптимизация липид-содержащей 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.

- Siankevich LA, Nikolaev AYu, Dolgova N.A. Optimization lepidoderma therapy in patients with ischemic stroke and diabetes mellitus of the 2nd type. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(2):42-45. (In Russ.).
24. Антипенко Е.А., Дерюгина А.В., Густов А.В. Системное стресслимитирующее действие мексидола при хронической ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(4): 28-31.
Antipenko EA, Derugina AV, Gustov AV. The system stress-limiting action of mexidol in chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(4):28-31. (In Russ.).
25. Желнов В.В., Петровская Н.В., Комарова И.С. Современные подходы к комбинированной терапии артериальной гипертензии. *РМЖ*. 2007;15(28):2138-2142.
Zhelnov VV, Petrovskaya NV, Komarova IS. Modern approaches to the combined therapy of arterial hypertension. *Medical abstract journal*. 2007;15(28): 2138-2142. (In Russ.).
26. Белова А.Н. *Шкалы, тесты, опросники в неврологии и нейрохирургии*. М.: Антидор; 2004.
Belova AN. *Scales, tests, questionnaires in neurology and neurosurgery*. М.: Antidor; 2004. (In Russ.).

Поступила 14.08.19

Received 14.08.19

Принята к печати 23.08.19

Accepted 23.08.19