

Нейрометаболическая терапия умеренных когнитивных расстройств у пациентов с хронической ишемией головного мозга

© Е.А. АНТИПЕНКО¹, А.В. ШУЛЫНДИН², К.М. БЕЛЯКОВ³

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

²ООО «Векторфарм», Москва, Россия;

³ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка влияния последовательной терапии препаратами Мексидол (инъекции 500 мг внутривенно капельно в течение 14 дней) и Мексидол ФОРТЕ 250 (таблетки 250 мг 3 раза в сутки в течение 60 дней) на высшие корковые функции у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами (УКР) при хронической ишемии мозга (ХИМ).

Материал и методы. В сравнительное проспективное исследование включены 63 пациента с ХИМ с УКР. Все пациенты получали базисную терапию, направленную на снижение факторов риска (антигипертензивные, антитромботические препараты). Пациенты основной группы (ОГ, $n=30$, 12 мужчин, 18 женщин) получили Мексидол внутривенно по 500 мг в 100 мл 0,9% раствора NaCl 1 раз в сутки в течение 14 дней, затем Мексидол ФОРТЕ 250 по 250 мг 3 раза в сутки в течение последующих 60 дней. Группу сравнения (ГС) составили 33 пациента (14 мужчин, 19 женщин), получавшие только базисную терапию. Исследовали когнитивный статус (шкала MoCA, батарея лобной дисфункции, тест запоминания 10 слов), выраженность астении (шкала MFI-20), тревоги и депрессии (шкала HADS), оценку пациентом динамики состояния (шкала CGI-улучшение) в 1, 14 и 74-й±5 дней. Пациентам в 1-й и 74-й±5 дней наблюдения проводилось обследование методом транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС) с целью исследования нейрональной активности коры головного мозга.

Результаты. В ОГ на момент завершения лечения отмечен выраженный регресс УКР (прирост по шкале MoCA 3 балла, разница с ГС 1 балл, $p<0,0001$; тестам батареи лобной дисфункции — 4 балла, разница с ГС 2 балла, $p<0,001$; тесту запоминания 10 слов — 2 балла, разница с ГС 1 балл, $p<0,05$), эмоциональных (шкала HADS тревога — 8 баллов, разница с ГС 3 балла, $p<0,001$, HADS депрессия — 3,5 балла, разница с ГС 1,5 балла, $p<0,01$), астенических (шкала MFI-20 — 30 баллов, разница с ГС 15,5 балла, $p<0,01$) нарушений, улучшение самочувствия пациентов (шкала CGI-улучшение — 2 балла, разница с ГС 1 балл, $p<0,0001$). По данным ТКМС определяется статистически значимое снижение времени центрального моторного проведения на уровне обоих двигательных мотонейронов билатерально от момента начала до завершения терапии ($p<0,01$). Выявлена обратная корреляционная связь времени центрального моторного проведения и результатов тестов батареи лобной дисфункции при левосторонней локализации первого мотонейрона ($p<0,01$).

Заключение. Результаты исследования терапии препаратами Мексидол по 500 мг в/в капельно 1 раз в сутки в течение 14 дней с последующим пероральным приемом Мексидол ФОРТЕ 250 по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 60 дней свидетельствуют о ее клинической эффективности и безопасности у больных ХИМ с УКР, а также подтверждают ее значимость для профилактики прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, умеренные когнитивные расстройства, Мексидол, шкала MoCA, лобная дисфункция, транскраниальная магнитная стимуляция.

Информация об авторах:

Антипенко Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8972-9150>

Шулындин А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2822-9934>

Беляков К.М. — <https://orcid.org/0000-0002-4768-1355>

Автор, ответственный за переписку: Шулындин А.В. — e-mail: shulindin_a@vektorpharm.ru

Как цитировать:

Антипенко Е.А., Шулындин А.В., Беляков К.М. Нейрометаболическая терапия умеренных когнитивных расстройств у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(3):42–51. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412403142>

Neurometabolic therapy of mild cognitive impairment in patients with chronic cerebral ischemia

© Е.А. ANTIPENKO¹, А.В. SHULYNDIN², К.М. BELYAKOV³

¹Privolzhsky Research Medical University, N. Novgorod, Russia;

²Vectorpharm, Moscow, Russia;

³Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after. N.A. Semashko, N. Novgorod, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the effect of a sequential therapy regimen with Mexidol (500 mg injections intravenously for 14 days) and Mexidol FORTE 250 (250 mg tablets 3 times a day for 60 days) on higher cortical functions in patients with moderate cognitive disorders in chronic cerebral ischemia.

Material and methods. A comparative, prospective study included 63 patients with chronic cerebral ischemia with moderate cognitive impairment. All patients received basic therapy aimed at reducing risk factors (antihypertensive, antithrombotic drugs as indicated). Patients of the main group (30 people: 12 men, 18 women) received Mexidol intravenously 500 mg in 100 ml of 0.9% NaCl solution once a day for 14 days, then Mexidol FORTE 250 (film-coated tablets) 250 mg 3 times a day for the next 60 days. The comparison group consisted of 33 patients (14 men, 19 women) who received only basic therapy. The groups were comparable in terms of age, sex characteristics and severity of cognitive deficit. We examined cognitive status (MoCA scale, Frontal Dysfunction Battery, 10 Word Memorization tests), severity of asthenia (MFI-20 scale), anxiety and depression (HADS scale), patient's subjective assessment of the dynamics of the condition (CGI-improvement scale) in 1st, 14th and 74th±5 days of observation. On days 1 and 74±5 of observation, patients were examined using transcranial magnetic stimulation to study the neuronal activity of the cerebral cortex.

Results. In the main group, at the time of completion of taking Mexidol and Mexidol FORTE 250, a pronounced cognitive regression was noted (MoCA scale +3 points, difference with the comparison group 1 point ($p<0.0001$); Frontal Dysfunction Battery test +4 points, difference with comparison group 2 points ($p<0.001$); memory test «10 words» +2 points, difference with the comparison group 1 point ($p<0.05$), emotional (HADS anxiety scale -8 points, difference with the comparison group 3 points ($p<0.001$), depression -3.5 points, difference with the comparison group 1.5 points ($p<0.01$), asthenic disorders (MFI-20 scale -30 points, difference with the comparison group 15.5 points ($p<0.01$), improvement in the well-being of patients (CGI-improvement scale -2 points, difference with the comparison group 1 point ($p<0.0001$)). According to the transcranial magnetic stimulation performed, a statistically significant decrease in the central motor conduction time at the level of 1 and 2 motor neurons of the pyramidal tract bilaterally from the start to the end of therapy with Mexidol and Mexidol FORTE 250 was determined ($p<0.01$). An inverse correlation was found between the time of central motor conduction and the results of the Frontal Dysfunction Battery test at the same time points with left-sided localization of 1 motor neuron ($p<0.01$). The results of a study of the use of sequential therapy with Mexidol 500 mg IV drip 1 time per day for 14 days followed by oral administration of Mexidol FORTE 250 1 tablet 3 times a day for 60 days indicate its clinical effectiveness and safety in patients with chronic cerebral ischemia with mild cognitive impairment, and also confirm its importance for preventing the progression of cognitive disorders.

Keywords: chronic cerebral ischemia, mild cognitive impairment, Mexidol, MoCA scale, frontal dysfunction, transcranial magnetic stimulation.

Information about the authors:

Antipenko E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-8972-9150>

Shulyndin A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2822-9934>

Belyakov K.M. — <https://orcid.org/0000-0002-4768-1355>

Corresponding author: Shulyndin A.V. — e-mail: shulindin_a@vektorpharm.ru

To cite this article:

Antipenko EA, Shulyndin AV, Belyakov KM. Neurometabolic therapy of mild cognitive impairment in patients with chronic cerebral ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2024;124(3):42–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202412403142>

Одной из наиболее частых причин когнитивных расстройств (КР) является цереброваскулярная патология [1]. В России не менее 1,5 млн человек страдают хронической ишемией мозга (ХИМ) [2]. Уже на ранних этапах развития ХИМ у 85–90% пациентов выявляются КР различной степени выраженности [3, 4]. По степени выраженности выделяют умеренные КР (УКР) и деменцию. Для УКР характерно снижение когнитивных функций, выходящее за пределы возрастной, образовательной нормы, что отражается в жалобах пациента и может быть заметно окружающим, но, как правило, не приводит к существенным затруднениям в повседневной жизни и социальной дезадаптации [4]. Если пациенты с УКР на фоне ХИМ не получают адекватного лечения в течение 5 лет, то у 60% из них КР становятся более выраженными и могут достигать уровня деменции [5]. Ухудшение когнитивных функций усугубляет наличие у пациентов сопутствующей коморбидной патологии, например метаболического синдрома (МС), прогрессирование в условиях окислительного стресса ХИМ [6]. Особенности КР при ХИМ являются снижение темпа познавательной деятельности, нарушение внимания и управляющих функций [1, 4–7]. У пациентов с ХИМ КР обусловлены наруше-

нием межнейронных связей коры и подкорковых образований, активизацией окислительных процессов на фоне ишемии, микроангиопатией, эндотелиальной дисфункцией и другими факторами [8]. Одной из патофизиологических основ КР при ХИМ считается дисфункция холинергической нейромедиаторной системы. Из существующих нейрофизиологических методов обследования пациентов с ХИМ чрезвычайно интересной и перспективной является транскраниальная магнитная стимуляция (ТКМС) [9]. Благодаря ТКМС, при которой проводится стимуляция нейронов коры головного мозга переменным магнитным полем с последующей регистрацией ответов на стимулы при помощи электромиографии, создается возможность оценивать функциональное состояние нейронов коры, активность и сохранность различных нейромедиаторных систем головного мозга. Изучение возбудимости нейронов и скорости проведения нервного импульса на разных нейрональных уровнях с помощью ТКМС позволяет получить дополнительные данные о патогенезе формирования КР, оценить динамику функционального состояния коры [10]. Наибольшую диагностическую ценность имеет изучение с помощью ТКМС проводящей функции кортикоспинального

тракта (КСТ) и параметров вызванных моторных ответов (ВМО). ТКМС позволяет неинвазивно определить время центрального моторного проведения (ВЦМП) и основные параметры ВМО [11].

В клинической картине пациентов с ХИМ, помимо КР, как правило, присутствуют очаговые неврологические симптомы, эмоциональные, поведенческие расстройства, астенические и другие нарушения, требующие медикаментозной коррекции [12]. В комплексном лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями широко применяются препараты с мультимодальным механизмом действия. Способствуя улучшению церебральной микроциркуляции, они создают нейрометаболическую защиту нейронов в условиях ишемии и гипоксии. Одним из них является Мексидол (оригинальный этилметилгидроксипиридина сукцинат) [13]. Основные фармакологические эффекты Мексидола — антиоксидантный, антигипоксикантный и мембраностабилизирующий. Мексидол способствует восстановлению нейромедиаторного баланса, модулирует работу рецепторов, ионных каналов и мембраносвязанных ферментов, оказывает положительное воздействие на функционирование клеточных структур, подвергшихся патологическому воздействию [14]. По данным рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования ЭПИКА, Мексидол показал высокую степень эффективности и безопасности при длительной последовательной терапии пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ИИ). Продемонстрированы статистически значимое, превосходящее плацебо улучшение жизнедеятельности, уменьшение неврологического дефицита и повышение качества жизни больных, получавших Мексидол [15, 16]. Доказана целесообразность применения препарата Мексидол в остром и раннем восстановительном периодах ИИ у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Мексидол позитивно влияет на показатели липидного обмена, реологические свойства крови у больных ИИ и СД2 [17]. У пациентов с ХИМ в сочетании с МС в результате последовательной (сначала инъекционной, затем таблетированной) терапии Мексидолом получен статистически значимый положительный эффект в виде значительного уменьшения явлений гиперинсулинизма и инсулинорезистентности [6]. Применение Мексидола позволяет добиться компенсации цереброваскулярных нарушений на фоне сочетания ХИМ и СД2 [18]. Согласно результатам международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования МЕМО, последовательная терапия препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 приводила к значимому регрессу выраженности таких важных проявлений ХИМ, как КР, эмоциональные, вегетативные и двигательные нарушения. В ходе этого исследования была доказана высокая безопасность применения препаратов Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250, сопоставимая с плацебо [13]. Получены результаты, свидетельствующие о высокой эффективности препаратов Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 в комплексном лечении пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ХИМ. Мексидол, реализуя свой клинико-фармакологический потенциал, обеспечивает защиту головного мозга как органа-мишени АГ и является необходимым средством терапии когнитивных, эмоциональных, астенических, вегетативных и двигательных нарушений [19].

В настоящее время с учетом доказанной эффективности и безопасности отдается предпочтение последовательной терапии препаратами Мексидол (парентерально 14 дней) и Мексидол ФОРТЕ 250 (перорально в течение 2 мес). Ежедневное инъекционное введение препарата Мексидол 500 мг (10 мл) в течение 14 дней формирует фазу насыщения терапевтическим эффектом, а последующий прием таблетированной формы Мексидол ФОРТЕ 250 по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 2 мес обеспечивает его максимизацию [20–22]. Данная схема зарекомендовала себя в многочисленных клинических исследованиях [3, 13, 20, 21]. Особый интерес представляет изучение влияния схемы последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 на динамику выраженности КР и других клинических синдромов у пациентов с ХИМ, функциональное состояние корковых нейронов и нейромедиаторных систем.

Цель исследования — оценка влияния последовательной терапии препаратами Мексидол (инъекции 500 мг внутривенно капельно в течение 14 дней) и Мексидол ФОРТЕ 250 (таблетки 250 мг 3 раза в сутки в течение 60 дней) на высшие корковые функции у пациентов с УКР при ХИМ.

Материал и методы

Проведено сравнительное проспективное исследование с включением 63 пациентов (26 мужчин, 37 женщин, средний возраст 63,5 (46–74) года) с ХИМ (167.7) с УКР, находившихся на стационарном лечении в неврологическом отделении ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» (Нижний Новгород).

Критерии включения: возраст от 46 до 74 лет; наличие клинических проявлений ХИМ, подтвержденной результатами нейровизуализационных методов исследования; стабильное течение заболевания не менее 1 мес до начала наблюдения; в течение 3 последних месяцев до начала наблюдения пациенты не получали препаратов антиоксидантного, ноотропного, нейротрофического и нейрорегенеративного действия.

Критерии не включения: возраст менее 46 и старше 74 лет; ранний восстановительный период острого нарушения мозгового кровообращения; инфаркт миокарда, перенесенный в течение последнего года; неконтролируемая АГ; деменция, наличие онкологической патологии; эпилептический синдром; хроническая алкогольная интоксикация; расстройства нервной системы, серьезно влияющие на двигательные и когнитивные функции; тяжелые соматические заболевания, затрудняющие обследование пациента в рамках принятого протокола.

Все пациенты получали базисную терапию, включающую индивидуальные схемы антигипертензивных, антиромботических препаратов в стабильных дозировках на протяжении всего периода наблюдения. Пациенты основной группы (ОГ), помимо базисной терапии, получали Мексидол внутривенно по 500 мг в 100 мл 0,9% раствора NaCl 1 раз в сутки в течение 14 дней, далее назначался Мексидол ФОРТЕ 250 (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) по 250 мг 3 раза в сутки в течение последующих 60 дней. В ОГ вошли 30 больных (12 мужчин, 18 женщин). Группу сравнения (ГС) составили 33 пациента (14 мужчин, 19 женщин), получавшие только базисную терапию. Пациенты были рандомизированы методом случайных чисел.

Схема исследования включала 3 визита: визит 1 (начало парентеральной терапии — 1-й день); визит 2 (завершение парентеральной терапии — 14-й день); визит 3 (завершение 2 мес пероральной терапии — 74-й±5 дней). На каждом визите проводилась оценка неврологического статуса пациентов по общепринятой методике. Для исследования когнитивного статуса применялись Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), тесты батареи лобной дисфункции (БЛД) и запоминания 10 слов. Для оценки выраженности астении использовали шкалу MFI-20. Уровень тревоги и депрессии определяли с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Субъективную оценку пациентом динамики состояния определяли с помощью шкалы общего клинического впечатления (CGI). Обязательными были фиксирование и анализ возникших нежелательных явлений (НЯ) в процессе наблюдения за больными. На визитах 1 и 3 использовали ТКМС, исследование выполнялось на аппарате Нейро-МС/Д, совмещенным с нейромиографом Нейро МВП-4 фирмы «Нейрософт» (Иваново, Россия). Проводили оценку динамики ВЦМП на уровне 1-го и 2-го мотонейронов пирамидного тракта.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программ Biostat 7 и Excel. Нормальность распределения определялась с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. При наличии распределения, отличного от нормального (показатели возраста), данные представлялись в виде медианы [Me] и межквартильного размаха [$Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$]. Распределение пациентов по структуре нарушений представлено в формате процентной доли (%). Для сравнения двух независимых выборок применялся *U*-критерий Манна—Уитни, для анализа таблиц сопряженности использовался критерий χ^2 . Для оценки корреляции использовался коэффициент τ Кендалла. Применение непараметрических методов статистического анализа было связано с ограничениями использования их параметрических аналогов. Критический порог статистической значимости определен на уровне $p < 0,05$.

Результаты

На визите 1 жалобы на головные боли предъявляли 72,2% пациентов ОГ, и 75,19% — ГС. Жалобы на шаткость походки и головокружение отмечали 44,2% пациентов ОГ и 52,5% — ГС. Жалобы на шум в ушах предъявляли 61,4 и 67,2% пациентов ОГ и ГС соответственно. Повышенную утомляемость, общую слабость отмечали 86,2 и 80,6% пациентов ОГ и ГС соответственно. У 59,4 и 64,6% пациентов ОГ и ГС соответственно отмечены жалобы на повышенную раздражительность, снижение настроения. У 71,2% больных ОГ и у 76,8% — ГС выявлены жалобы на ухудшение памяти, сложности концентрации внимания.

При оценке неврологического статуса не было выявлено значимых различий между группами по частоте неврологических синдромов на визите 1. У 68,2% пациентов обеих групп отмечались явления пирамидной недостаточности (оживление сухожильных рефлексов, повышение мышечного тонуса по пирамидному типу, патологические рефлексы Тремнера и Бабинского). Неустойчивость в пробе Ромберга диагностирована у 58,4% пациентов обеих групп. Постуральный тремор выявлен у 48,5% больных обеих групп, интентный — у 35,3%.

Наличие тревожной симптоматики (балл по субшкале тревоги HADS >7) было выявлено у 90,9% пациентов ОГ и 80,6% — ГС. Субклинически выраженная тревога регистрировалась у 23,8% больных ОГ и 27% — ГС. Клинически выраженная тревога имела место в 67,2 и 53,5% случаев в ОГ и ГС соответственно. Наличие депрессивного расстройства (>7 баллов по субшкале HADS-депрессия) выявлено у 63,3% пациентов ОГ и 53,5% — ГС. Субклинически выраженная депрессия регистрировалась у 40,4% больных ОГ и 33,2% — ГС. Клинически выраженная депрессия имела место в 23,8 и 20,6% случаев в ОГ и ГС соответственно.

Суммарный балл по шкале MoCA <26 наблюдался у 97,3% у пациентов обеих групп. Наибольшие отклонения выявлены по разделам шкалы MoCA, оценивающим управляющие функции. При исследовании с помощью БЛД наличие такой дисфункции (значение <16 баллов) выявлено у 83,4% пациентов ОГ и 87,1% — ГС. При анализе результатов теста запоминания 10 слов было установлено, что высокий уровень запоминания (4 балла) определялся у 10,9% пациентов ОГ и 7,7% — ГС; средний уровень запоминания (3 балла) — у 33,2 и 43,5% пациентов ОГ и ГС соответственно; ниже среднего (2 балла) — у 40,4% пациентов в обеих группах; низкий уровень запоминания (1 балл) — у 17,4% больных ОГ и 10,9% — ГС. При тестировании пациентов по шкале MFI-20 на визите 1 наличие астенического синдрома (суммарный балл >30) определялся у 93,7% пациентов ОГ и всех больных ГС.

При анализе таблиц сопряженности, отражающих встречаемость клинико-неврологических расстройств, с использованием критерия χ^2 не было выявлено статистически значимых различий между группами на визите 1 ($p > 0,05$). Выраженность неврологических симптомов и результаты оценки по шкалам и опросникам, согласно протоколу исследования, статистически значимо не различались между группами на визите 1 (см. таблицу).

На визите 2 у больных ОГ результаты обследования оказались статистически значимо лучше ($p < 0,05$), чем ГС (см. таблицу). Так, в ОГ динамика по шкале MoCA по сравнению с визитом 1 составила 2 балла, а в ГС — 1 балл ($p < 0,05$) (рис. 1). Наиболее выраженная динамика отмечена по разделам, оценивающим управляющие функции и зрительно-конструктивные навыки. Также были отмечены статистически значимые различия между пациентами ОГ и ГС при выполнении тестов БЛД (рис. 2). В ОГ динамика по сравнению с визитом 1 составила 3 балла, в ГС — 1 балл ($p < 0,05$). Более выраженная положительная динамика наблюдалась и при выполнении теста запоминания 10 слов (рис. 3). По шкале CGI в ОГ был отмечен прирост значений по сравнению с визитом 1 (рис. 4).

На визите 3 достигнута положительная динамика по всем шкалам и тестам согласно протоколу обследования. Статистически значимо лучшие результаты определялись у пациентов ОГ (см. таблицу). При продолжении последовательной схемы терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 отмечалась не только положительная динамика со стороны когнитивного статуса, но и появление статистически значимого снижения астенического синдрома и аффективных нарушений. Динамика по шкале MoCA в ОГ по сравнению с визитом 1 составила 3 балла, в ГС — только 2 балла (см. рис. 1). Были отмечены статистически значимые различия между пациентами ОГ и ГС при выполнении тестов БЛД на 3 визите ($p < 0,0001$) — динамика в ОГ по сравнению с визитом 1 составила 4 балла, в ГС — 1,5 балла (см. рис. 2). На визите 3 были выявлены ста-

Результаты динамического обследования наблюдавшихся больных, баллы, Me [Q_{25%}; Q_{75%}]

Results of dynamic examination of observed patients, points, Me [Q_{25%}; Q_{75%}]

Показатель	Визит	ОГ	ГС	p
MoCA	1	23 [23; 24]	23 [22; 24]	0,832
	2	25 [24; 25,75]	24 [23,25; 25]	0,026*
	3	26 [25; 27]	25 [24; 25]	<0,0001*
БЛД	1	13 [12; 14]	13,5 [13; 15]	0,706
	2	16 [15; 17]	14,5 [14; 16]	0,034*
	3	17 [16; 18]	15 [14; 16]	<0,0001*
Тест запоминания 10 слов	1	2 [2; 3]	2,5 [2; 3]	0,708
	2	3 [2; 3]	3 [2; 3]	0,538
	3	4 [3; 4]	3 [2; 3,75]	0,028*
MFI-20	1	62,5 [51; 68]	63,5 [54,5; 69,25]	0,313
	2	45 [40; 56]	50 [46,25; 59;75]	0,114
	3	32,5 [26; 36]	48 [38; 56]	<0,0001*
HADS-тревога	1	13 [10; 17,75]	12 [8; 16]	0,602
	2	8 [5; 10]	10 [6,25; 12,75]	0,169
	3	5 [3,25; 7]	8 [7; 9]	<0,001*
HADS-депрессия	1	8 [7; 10]	8 [6; 10]	0,296
	2	7 [5; 8,75]	7 [6; 8]	0,551
	3	4,5 [3; 6]	6 [6; 7]	0,004*
CGI-улучшение	1	4 [3; 5]	4 [4; 5]	0,526
	2	3 [3; 4]	4 [4; 5]	0,004*
	3	2 [2; 3]	3 [3; 4]	<0,0001*

Примечание. * — различия между группами статистически значимы, p<0,05.

Note. * — difference between statistical characteristics, p<0.05.

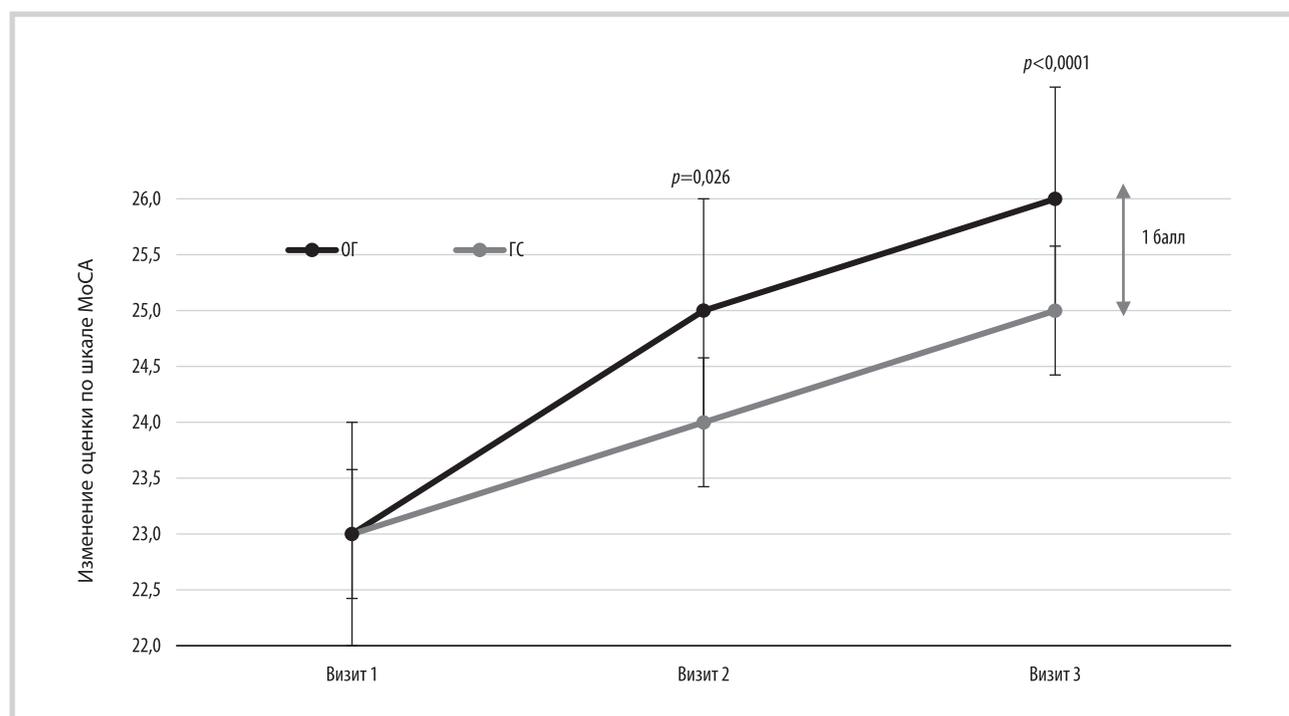


Рис. 1. Динамика показателей по шкале MoCA у пациентов двух групп.

Здесь и на рис. 2—7: баллы, Me [Q_{25%}; Q_{75%}].

Fig. 1. Dynamics of indicators on the MoCA scale in patients of two groups.

Here and in Fig. 2—7: points, Me [Q_{25%}; Q_{75%}].

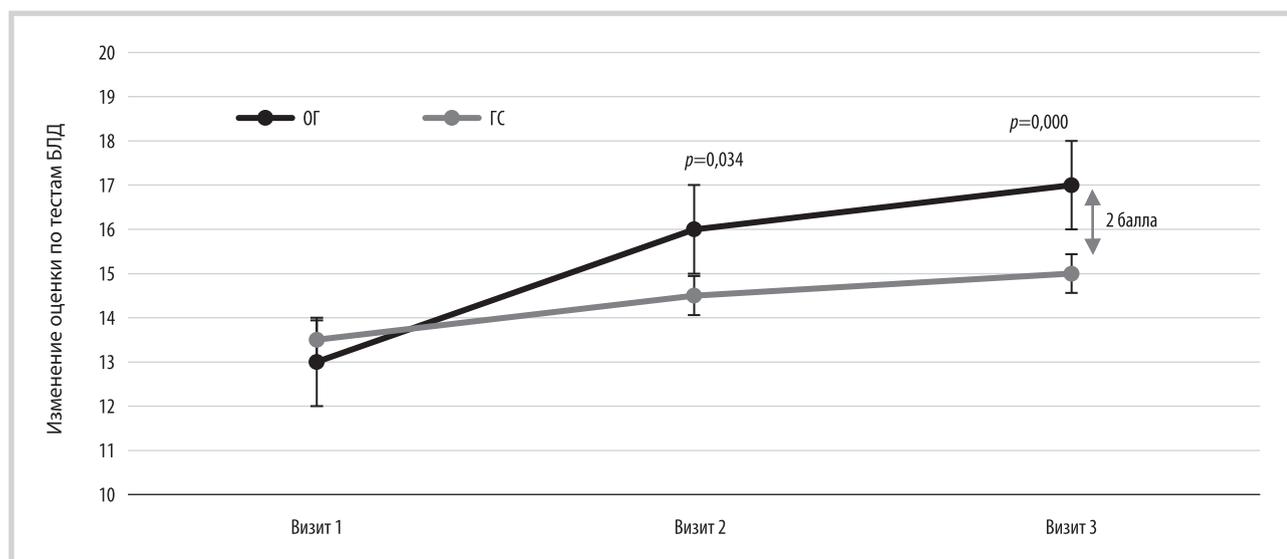


Рис. 2. Динамика показателей по тесту БЛД у пациентов двух групп.

Fig. 2. Dynamics of indicators on the Frontal Dysfunction Battery test in patients of two groups.

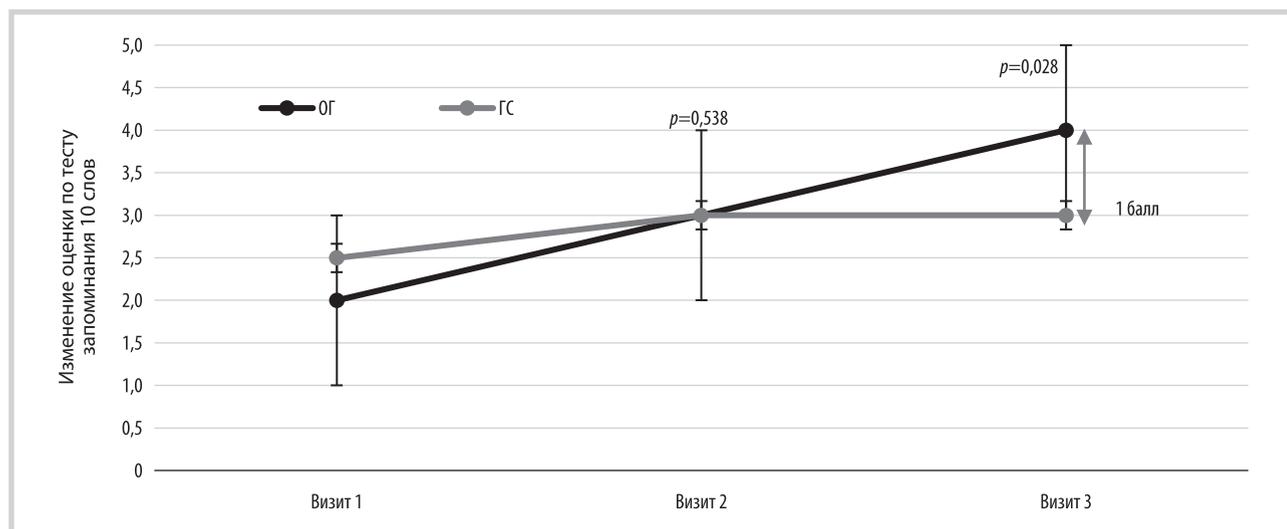


Рис. 3. Динамика показателей теста запоминания 10 слов у пациентов двух групп.

Fig. 3. Dynamics of indicators on the 10 words memory test in patients of two groups.

статистически значимые различия между пациентами ОГ и ГС по тесту запоминания 10 слов ($p < 0,05$, см. рис. 3). По шкале CGI в ОГ прирост показателей составил 2 балла, что соответствовало значительному улучшению, в то время как в ГС средний балл изменился в меньшей степени и достиг показателя 3 (минимальное улучшение) ($p < 0,0001$) (см. рис. 4). В ОГ на визите 3 были зафиксированы статистически значимо более низкие показатели астении по шкале MFI-20 по сравнению с ГС ($p < 0,001$, рис. 5). Выявленная положительная динамика отмечена по шкале MFI-20 на визите 3 в ОГ (см. рис. 5). Также статистически значимая положительная динамика оказалась более выражена в ОГ по субшкалам HADS-тревога (рис. 6) и HADS-депрессия (рис. 7).

Значение ВЦМП на визите 1 у пациентов ОГ составило 9,61 [7,73; 12] мс справа и 9,85 [8,18; 11,29] мс слева. При измерении ВЦМП на визите 3 показатель справа со-

ставил 7,95 [6,34; 9,25] мс, слева — 8,1 [6,26; 9,34] мс. Имело место статистически значимое снижение ВЦМП на уровне 1-го и 2-го мотонейронов билатерально от момента начала до завершения терапии в ОГ ($p < 0,01$). При сопоставлении результатов исследования когнитивного статуса пациентов основной группы с результатами обследования методом ТКМС была выявлена обратная корреляционная связь показателей ТКМС на визитах 1 и 3 с результатами обследования больных с помощью тестов БЛД. Так, на визите 1 коэффициент $t = -0,574$ (корреляция средней силы, $p < 0,001$), а на визите 3 коэффициент $t = -0,378$ (слабая корреляция; $p < 0,01$). Результаты обследования больных с помощью тестов БЛД коррелировали с данными, полученными с помощью ТКМС, только в результате стимуляции правых конечностей. При правосторонней локализации 1-го мотонейрона статистически значимой корреляции

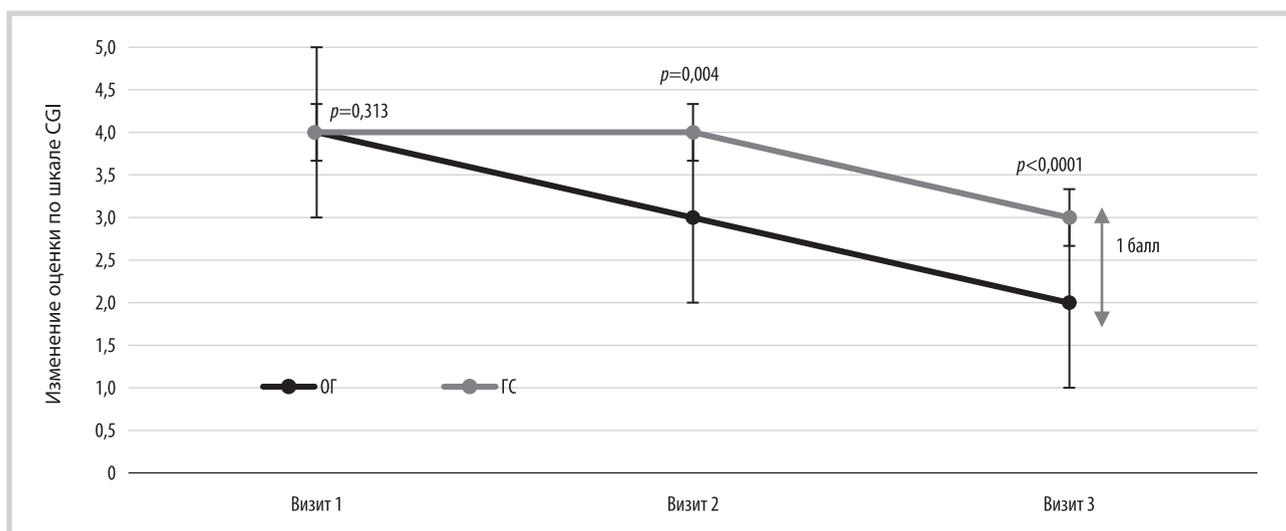


Рис. 4. Динамика показателей по шкале CGI-улучшение у пациентов двух групп.

Fig. 4. Dynamics of indicators on the CGI-improvement scale in patients of two groups.

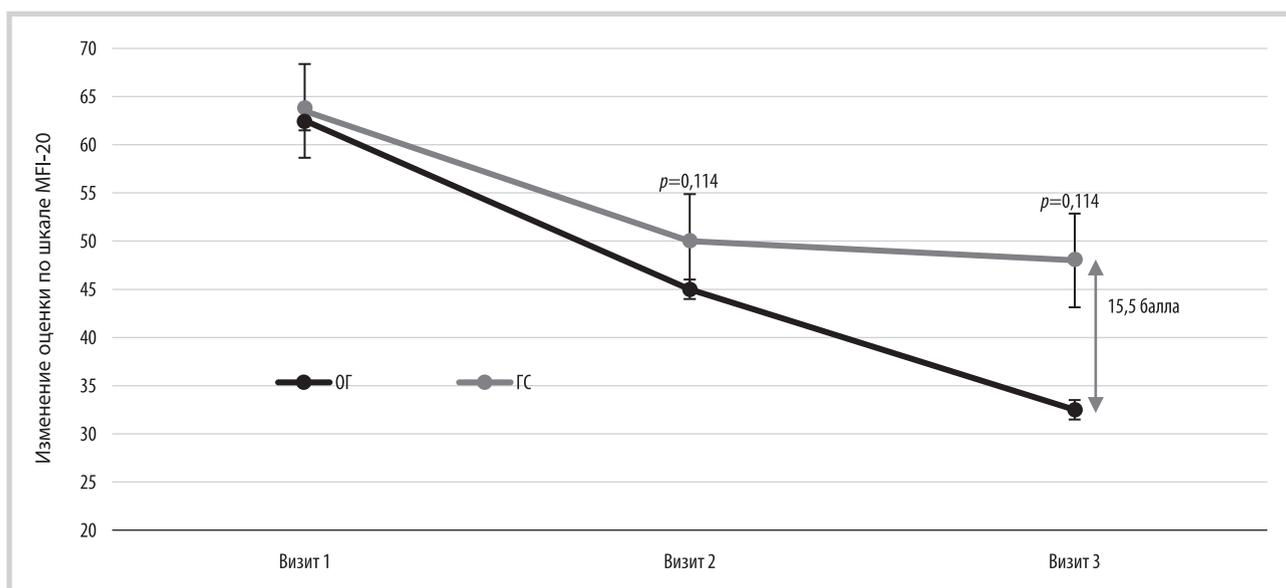


Рис. 5. Динамика показателей по шкале MFI-20 у пациентов двух групп.

Fig. 5. Dynamics of indicators on the MFI-20 scale in patients of two groups.

онной связи в ходе измерений на визитах 1 и 3 выявлено не было. Можно предполагать, что эта динамика является отражением активации лобной коры доминантного полушария в ходе нейрометаболической терапии.

При применении препаратов Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 НЯ зафиксировано не было.

Обсуждение

Полученные результаты доказывают высокую эффективность и безопасность схемы последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 у пациентов с ХИМ с УКР. После завершения курса парентеральной терапии Мексидолом на 14-й день исследования были от-

мечены улучшение когнитивного статуса и статистически значимые различия у пациентов ОГ и ГС по шкале МоСА. Полученные результаты согласуются с динамикой по шкале МоСА у пациентов, получавших Мексидол, в исследовании МЕМО, показавшем статистически значимое улучшение когнитивных функций сразу же после завершения курса парентерального лечения Мексидолом [8, 13, 19]. Позитивное влияние Мексидола на лобные функции подтверждают положительная динамика и статистически значимые различия в ОГ и ГС по тестам БЛД. Наиболее значимо у пациентов улучшились управляющие функции и зрительно-конструктивные навыки. Указанные КР, а также нарушение внимания часто встречаются у больных уже на ранних этапах ХИМ, что связано с развитием холинергического дефицита, который ведет к трансформации УКР в деменцию [4].

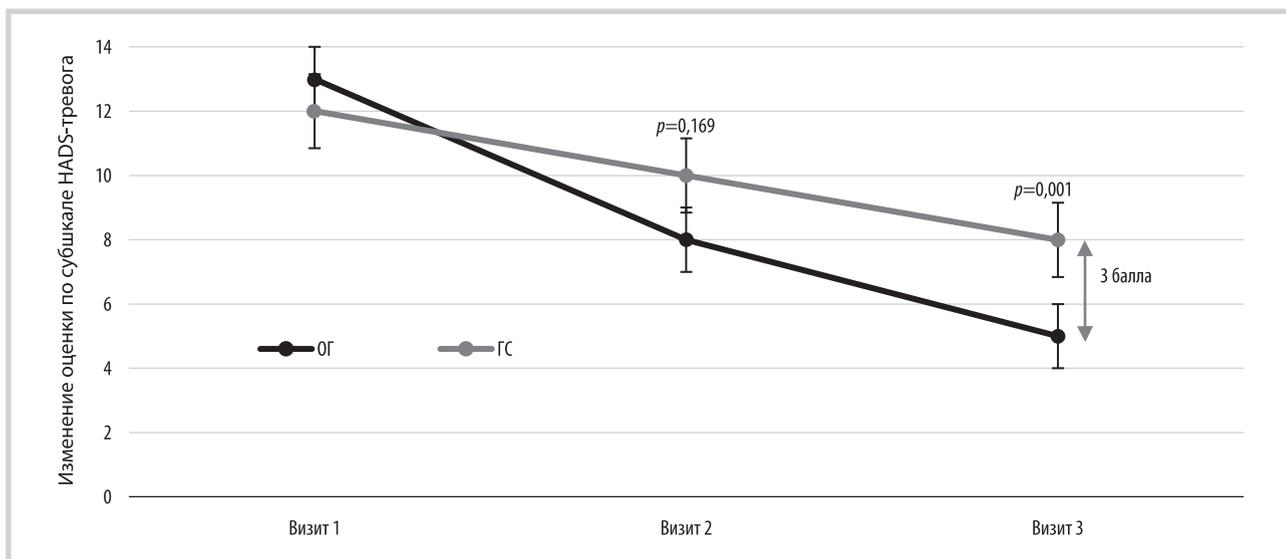


Рис. 6. Динамика показателей по субшкале HADS-тревога у пациентов двух групп.

Fig. 6. Dynamics of indicators on the HADS-anxiety scale in patients of two groups.

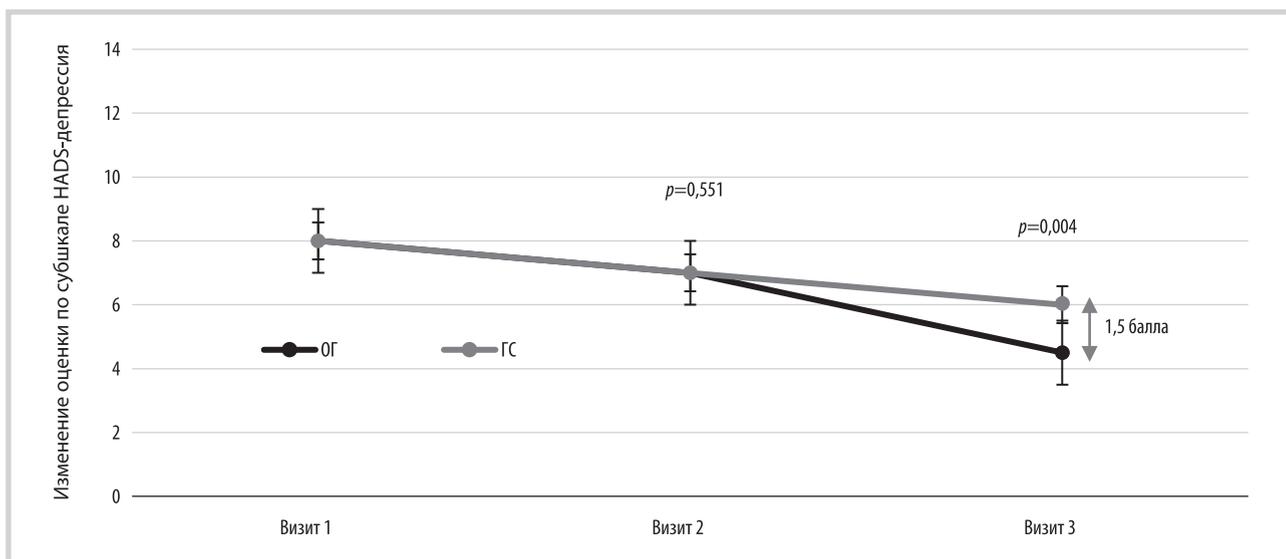


Рис. 7. Динамика показателей по субшкале HADS-депрессия у пациентов двух групп.

Fig. 7. Dynamics of indicators on the HADS-depression scale in patients of two groups.

К моменту завершения полного курса терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 пациенты ОГ продемонстрировали статистически значимо лучшие показатели, чем пациенты ГС, по всем критериям эффективности, примененным в данном исследовании. Статистически значимые различия получены при оценке когнитивных функций. Помимо управляющих функций и внимания (шкала МоСА, тесты БЛД), было отмечено улучшение памяти. Применение комплекса шкал для изучения когнитивного статуса позволяет оценить не только динамику балльных показателей, но и структуру КР у пациентов с ХИМ. Таким образом, значимым представляется выявленное влияние нейрометаболической терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 на блок управляющих функций, что позволяет предполагать воздействие препарата на нейромедиаторный дисбаланс.

По данным проведенного исследования ВЦМП с помощью ТКМС, было доказано статистически значимое уменьшение времени проведения сигнала по КСТ у пациентов после завершения полного курса последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250. Это может свидетельствовать о том, что на фоне реализации своих клинико-фармакологических эффектов, в частности мембранотропного действия, Мексидол способствует улучшению межнейрональной передачи нервных импульсов. Полученные результаты подтверждают и дополняют данные о положительной роли Мексидола в нормализации нейромедиаторного баланса, позитивного стимулирования рецепторов, ионных каналов и мембраносвязанных ферментов в клетках мозга в условиях ишемии [14]. Наличие статистически значимой связи между показате-

лями ТКМС и выраженностью лобной дисфункции только при левосторонней локализации КСТ, возможно, связано с ведущей ролью левого полушария в когнитивном функционировании. Для более детального изучения функции нейронов и межнейронных взаимодействий в условиях ХИМ необходимо проведение новых исследований с применением ТКМС.

Наряду с улучшением когнитивных функций у пациентов ОГ значительно уменьшилась выраженность астенического синдрома, снизился уровень тревожных и депрессивных нарушений, заметно повысился уровень субъективной оценки динамики состояния и итогов лечения ($p < 0,01$). Полученные результаты согласуются с результатами проведенных ранее исследований, в которых аналогичная схема последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 продемонстрировала противостенический, противотревожный и антидепрессивный эффекты, а также способствовала улучшению самочувствия пациентов с ХИМ [3].

Заключение

Результаты исследования применения последовательной терапии препаратами Мексидол по 500 мг в/в капельно 1 раз в сутки в течение 14 дней с последующим пероральным приемом Мексидол ФОРТЕ 250 по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 60 дней свидетельствуют о ее клинической эффективности и безопасности у больных ХИМ с УКР. Прием препаратов сопровождается выраженным регрессом когнитивных, эмоциональных, астенических нарушений, улучшением самочувствия пациентов. Активирующее влияние данной схемы терапии на функциональное состояние лобной коры позволяет считать схему последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 одним из методов профилактики прогрессирования сосудистых когнитивных расстройств.

Статья подготовлена при поддержке компании «Векторфарм».
The article was prepared with the support of the company «Vectorpharm».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Боголепова А.Н. Особенности фармакотерапии сосудистых когнитивных нарушений у лиц пожилого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(9):15-20. Bogolepova AN. Features of pharmacotherapy of vascular cognitive impairment in the elderly. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2023;123(9):15-20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312309115>
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. M.: Medpress-inform; 2018. (In Russ.).
3. 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. Chukanova EI, Chukanova AS. Efficacy and safety of the drug mexidol FORTE 250 as part of sequential therapy in patients with chronic ischemia of the brain. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(9):39-45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911909139>
4. Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Гомзякова Н.А. и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10-3):6-137. Bogolepova AN, Vasenina EE, Gomzyakova NA, et al. Clinical Guidelines for Cognitive Disorders in Elderly and Older Patients. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(10-3):6-137. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211036>
5. Катунина Е.А. *Когнитивные функции. Что мы о них знаем?* Направленная профилактики и лечения. М.: ООО «АСТ 345»; 2020. Katunina EA. *Cognitive functions. What do we know about them?* Directions of prevention and treatment. M.: AST 345 LLC; 2020. (In Russ.).
6. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В., Раскуражев А.А. Основные патогенетические механизмы развития сосудистой патологии мозга при атеросклерозе и метаболическом синдроме: поиск путей коррекции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2016;2(1):23-28. Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV, Raskurazhev AA. The main pathogenetic mechanisms of development of vascular pathology of the brain in atherosclerosis and metabolic syndrome: search for ways of correction. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2016;2(1):23-28. (In Russ.).
7. Остроумова Т.М., Остроумова О.Д. Важность выявления и диагностики признаков поражения головного мозга при артериальной гипертензии. *Non nocere. Новый терапевтический журнал*. 2020;(11):4-5. Ostroumova TM, Ostroumova OD. The importance of identifying and diagnosing signs of damage to signs of brain damage. *Non Nocere. New Therapeutic Journal*. 2020;(11):4-5. (In Russ.).
8. Захаров В.В., Ткачева О.Н., Мхитарян Э.А., Федин А.И. Эффективность Мексидола у пациентов разных возрастных групп с хронической ишемией головного мозга с когнитивными нарушениями (результаты субанализа международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования MEMO). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(11-2):73-80. Zaharov VV, Tkacheva ON, Mkhitaryan EA, Fedin AI. Efficacy of Mexidol in patients with chronic brain ischemia and cognitive impairment of different age groups (results of sub-analysis of the international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of sequential therapy in patients with chronic brain ischemia MEMO). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022;122(11-2):73-80. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212211273>
9. Супонева Н.А., Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Пирадов М.А. Безопасность транскраниальной магнитной стимуляции: обзор международных рекомендаций и новые данные. *Невроно-мышечные болезни*. 2017;7(2):21-36. Suponeva NA, Bakulin IS, Poidasheva AG, Piradov MA. Safety of transcranial magnetic stimulation: a review of international recommendations and new data. *Neuromuscular Diseases*. 2017;7(2):21-36. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2017-7-2-21-36>
10. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Емелин А.Ю. и др. Роль транскраниальной магнитной стимуляции в диагностике патофизиологических механизмов когнитивных нарушений при черепно-мозговой травме. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2015;3(51):249-254. Litvinenko IV, Odinak MM, Emelin AYU, et al. The role of transcranial magnetic stimulation in the diagnosis of pathophysiological mechanisms of cognitive impairment in traumatic brain injury. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2015;3(51):249-254. (In Russ.).
11. Хит М.А., Никитин С.С., Гуша А.О. Роль транскраниальной магнитной стимуляции в диагностике шейной спондилогенной миелопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012;2:23-28. Khit MA, Nikitin SS, Gushcha AO. The role of transcranial magnetic stimulation in the diagnosis of cervical spondylogenic myelopathy. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2012;2:23-28. (In Russ.).
12. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014;28(3):206-218. <https://doi.org/10.1097/WAD.000000000000034>
13. Федин А.И., Захаров В.В., Танашян М.М. и др. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-

- контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование MEMO). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):7-16. Fedin AI, Zaharov VV, Tanashyan MM, et al. Results of an international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO). *Zhurnal Neurologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(11):7-16. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211117>
14. Воронина Т.А., Иванова Е.А. Комбинированное применение мексидола с известными лекарственными средствами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4):115-124. Voronina TA, Ivanova EA. Combined administration of mexidol with known medicines. *Zhurnal Neurologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(4):115-124. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119041115>
15. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р. и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полусферного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3-2):55-65. Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, et al. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal Neurologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(3-2):55-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>
16. Stakhovskaya L, Shamalov N, Khasanova N, et al. Results of a Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy and Safety of Mexidol in Prolonged Sequential Therapy of Patients in the Acute and Early Recovery Stages of Hemispheric Stroke (the EPICA study). *Neurosci Behav Physiol*. 2018;48(8):929-938. <https://doi.org/10.1007/s11055-018-0652-y>
17. Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Долгова Н.А., Чипова Д.Т. Оптимизация липидснижающей 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. Shchepankevich LA, Nikolaev YuA, Dolgova NA, Chipova DT. Optimization of hypolipidemic therapy in patients with ischemic stroke and diabetes mellitus. *Zhurnal Neurologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(2):42-45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20161162142-45>
18. Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н., Тютюмова Е.А. Коррекция патологических состояний, обусловленных инсулин-резистентной гипергликемией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(9):116-125. Solov'eva EYu, Karneev AN, Tyutyumova EA. Correction of pathological conditions associated with insulin-resistant hyperglycaemia. *Zhurnal Neurologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(9):116-125. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201611691116-125>
19. Захаров В.В., Остроумова О.Д., Кочетков А.И. и др. Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование MEMO): результаты субанализа у пациентов с артериальной гипертензией. *Терапия*. 2023;9(1):145-159. Zakharov VV, Ostroumova OD, Kochetkov AI, et al. An international multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the effectiveness and safety of sequential therapy of patients with chronic cerebral ischemia with Mexidol and Mexidol FORTE 250 (MEMO study): results of a subanalysis in patients with arterial hypertension. *Therapy*. 2023;9(1):145-159. (In Russ.).
20. Визило Т.Л., Арефьева Е.Г. Повышение эффективности фармакотерапии у коморбидных пациентов с хронической ишемией головного мозга в амбулаторных условиях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(3):51-55. Vizilo TL, Arefieva EG. Improving the effectiveness of pharmacotherapy in comorbid patients with chronic cerebral ischemia on an outpatient basis. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2023;123(3):51-55. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312303151>
21. Грибачева ИА, Попова ТФ, Петрова ЕВ, Звонкова АВ. Возможности мультимодальной нейропротекции у пациентов с хронической ишемией головного мозга на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):19-26. Gribacheva IA, Popova TF, Petrova EV, Zvonkova AV. Possibilities of multimodal neuroprotection in patients with chronic cerebral ischemia on the background of arterial hypertension and atherosclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiiatriya, psikhosomatika*. 2023;15(2):19-26. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-19-26>
22. Журавлева М.В., Архипов В.В., Васюкова Н.С. и др. Результаты клинических исследований эффективности и безопасности применения препаратов этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(11):29-39. Zhuravleva MV, Arhipov VV, Vasyukova NS, et al. Results of clinical studies of the efficacy and safety of the use of ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022;122(11):29-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911912146>

Поступила 31.01.2024

Received 31.01.2024

Принята к печати 02.02.2024

Accepted 02.02.2024