

DOI: 10.31082/1728-452X-2023-233-1-49-58

УДК 616.831-005.4-08

ВАЖНЫЙ АСПЕКТ МУЛЬТИМОДАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА (обзор литературы)

М.Г. АБДРАХМАНОВА¹, <https://orcid.org/0000-0003-2743-5031>,А.С. КАСЕНОВА¹, <https://orcid.org/0000-0003-4055-3294>,К.А. ШИНАЛИЕВА¹, <https://orcid.org/0000-0002-6027-6223>,А.С. БАЛТАБАЕВА², <https://orcid.org/0000-0002-3583-8925>,А.К. ЕСЕНТАЕВ³, <https://orcid.org/0000-0001-7389-084X>,Г.С. ТАЗАБЕКОВА¹, <https://orcid.org/0000-0002-0415-8919>¹НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан,²КГП на ПХВ Многопрофильная областная больница», г. Петропавловск, Республика Казахстан,³НАО «Северо-Казахстанский Университет им. М. Козыбаева», г. Петропавловск, Республика Казахстан

Абдрахманова М.Г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Хроническая ишемия мозга (ХИМ) – это заболевание с прогрессирующим многоочаговым диффузным поражением головного мозга, которое проявляется неврологическими нарушениями различной степени. При этом наблюдается снижение церебрального кровотока, часто осложняющееся транзиторными ишемическими атаками или инсультами. Проведен литературный обзор результатов исследования современных методов терапии неврологических нарушений у больных с ХИМ, а также факторов риска.

Цель исследования. Изучение литературных данных о патогенезе и факторах риска развития ХИМ, механизмах действия препарата Мексидол на различные звенья патогенеза при неврологических нарушениях у больных с ХИМ.

Материал и методы. Систематический поиск осуществлен в таких электронных библиографических базах данных, как PubMed, MEDLINE, Google Scholar, в электронном ресурсе и на русскоязычных сайтах по опубликованным в открытом доступе статьям по проблеме ХИМ (этиологии, патогенезу, диагностическим критериям), а также по препарату мексидол и на сайтах медицинских журналов. Проанализированы статьи, опубликованные в период с 2013 по 2022 годы. По ключевым словам: хроническая ишемия мозга, мексидол, механизм действия, антиоксидант, патогенетические факторы. Было найдено 243 статьи. В литературный обзор включено 41 исследование, в которых принимали участие пациенты с подтвержденным нарушением мозгового кровообращения (ХИМ), у которых для лечения применяли антиоксиданты, антигипоксанты.

Условия поиска: рандомизированные контролируемые исследования, метаанализы и оригинальные исследования. Критериями исключения служили исследования с низким уровнем достоверности, ретроспективные исследования, научные обзоры, систематические отчеты и клинические случаи.

Результаты. Доказано, что выбор препарата с мультимодальным механизмом действия является приоритетным при лечении больных с ХИМ – заболеванием, имеющим мультифакториальную этиологию и сложный многозвеньевой патогенез развития. Было выявлено, что применение препарата мексидол на ранних стадиях ХИМ способствует наиболее эффективному лечению неврологических проявлений заболевания и предупреждению дальнейшего прогрессирования хронической сосудистой недостаточности головного мозга.

Обсуждение. Многочисленные исследования механизмов влияния препарата показали, что основные звенья данного процесса говорят о том, что его действие построено на трех главных механизмах – антиоксидантном, который влияет на ферментативные и неферментативные процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), мембранопротекторном, ограничивающем губительные действия продуктов ПОЛ и усиливающим стабилизацию мембран клеток, и антигипоксантном действии, способствующем активировать энергетический баланс митохондрий. В патогенезе ХИМ вследствие редукции мозгового кровотока развивается окислительный стресс, деполяризация клеточных мембран, дефицит энергетических ресурсов; при этом мексидол оказывает влияние на все вышеназванные механизмы возникновения ХИМ и, являясь препаратом патогенетического воздействия, предотвращает дальнейшее прогрессирование заболевания.

Выводы. Свойства антиоксидантных препаратов приводят к улучшению когнитивной функции, улучшают физическую активность, уменьшают состояние утомленности, улучшают качество жизни у пациентов с ХИМ на ранних стадиях, тем самым способствуя профилактике развития тяжелых форм хронической недостаточности мозгового кровообращения и перехода 1-2 стадии ХИМ в 3 стадию.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, мексидол, механизм действия, антиоксидант, патогенетические факторы.

Для цитирования: Абдрахманова М.Г., Касенова А.С., Шиналиева К.А., Балтабаева А.С., Есентаев А.К., Тазабекова Г.С. Важный аспект мультимодального лечения неврологических нарушений при хронической ишемии мозга (обзор литературы) // Медицина (Алматы). 2023;1(233): 49-58 doi: 10.31082/1728-452X-2023-233-1-49-58

Контакты: Тазабекова Гульжан Султангалиевна, ассистент кафедры неврологии НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, e-mail: Gulzhan_tazabekova@mail.ru

Contacts: Tazabekova Gulzhan Sultangaliyevna, Assistant of the Department of Neurology, Astana Medical University, Astana, e-mail: Gulzhan_tazabekova@mail.ru

Поступила: 07.03.2023

Принята: 17.03.2023

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

МИДЫҢ СОЗЫЛМАЛЫ ИШЕМИЯЛАРЫНДАҒЫ НЕЙРОЛОГИЯЛЫҚ
БҰЗЫЛУЛАРДЫ МУЛЬТИМОДАЛЬДЫ ЕМДЕУДІҢ МАҢЫЗДЫ АСПЕКТІСІ
(әдебиеттерге шолу)

М.Г. ӘБДРАХМАНОВА¹, <https://orcid.org/0000-0003-2743-5031>,
 А.С. ҚАСЕНОВА¹, <https://orcid.org/0000-0003-4055-3294>,
 Қ.А. ШИНАЛИЕВА¹, <https://orcid.org/0000-0002-6027-6223>,
 А.С. БАЛТАБАЕВА², <https://orcid.org/0000-0002-3583-8925>,
 А.Қ. ЕСЕНТАЕВ³, <https://orcid.org/0000-0001-7389-084X>,
 Г.С. ТАЗАБЕКОВА¹, <https://orcid.org/0000-0002-0415-8919>

¹«Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы,

²«Көпсалалы облыстық ауруханасы» КММ ШЖҚ, Петропавл қ., Қазақстан Республикасы,

³«М. Қозыбаев атындағы Солтүстік Қазақстан университеті» ҰАО, Петропавл қ., Қазақстан Республикасы

Кіріспе. Мидың созылмалы ишемиясы (МСИ) – әр түрлі дәрежедегі неврологиялық бұзылыстармен көрінетін, прогрессивті көпшақты диффузды мидың зақымдануымен жүретін ауру. Сонымен қатар, ми қанайналымының төмендеуі байқалады, көбінесе, өтпелі ишемиялық шабуылдар немесе инсульттар себепті асқынады. МСИ бар науқастарда неврологиялық бұзылыстарды емдеудің заманауи әдістерін зерттеу нәтижесіне, сондай-ақ қауіп-қатер факторларына әдебиеттік талдау жүргізілді.

Зерттеу мақсаты. МСИ патогенезі мен қауіп факторлары туралы әдеби деректерді, МСИ-мен ауыратын науқастарда неврологиялық бұзылыстар кезінде Мексидол дәрілік затының патогенездің әр түрлі буындарында әсер ету механизмдерін зерттеу.

Материал және әдістері. Жүйелік іздеу PubMed, MEDLINE, Google Scholar сияқты электронды библиографиялық мәліметтер базасында, электронды ресурстарда және МСИ туралы (этиологиясы, патогенезі, диагностикалық критерийлері) орыс тілді сайттардағы мақаларда, сонымен қатар, мексидол дәрілік заты туралы, медициналық журналдар сайтында жүргізілді. 2013-2022 жылдар арасында жарыққа шыққан мақалалар талданды.

Түйіндемелік сөздер: мидың созылмалы ишемиясы, мексидол, әсер ету механизмі, антиоксидант, патогенетикалық факторлар бойынша 243 мақала табылды. Әдебиетке шолуға 41 зерттеу қамтылды, ол зерттеулерге мидың созылмалы ишемиясы расталған науқастар қатысқан, олардың емінде антиоксиданттар, антигипоксантик қолданылған. Іздеу шарттары: рандомизацияланған бақыланатын зерттеулер, мета-анализдер және түпнұсқа зерттеулер. Алып тастау критерийлеріне сенімділігі төмен зерттеулер, ретроспективті зерттеулер, ғылыми шолулар, жүйелі есептер және клиникалық жағдайлар жатты.

Нәтижелер. Мультимодальды әсер ету механизмі бар препаратты таңдау мультифакторлық этиологиясы және күрделі көп буынды даму патогенезі бар МСИ ауруы бар науқастарды емдеуде басымдыққа ие екендігі дәлелденді.

Мексидол препаратын МСИ-ның ерте кезеңдерінде қолдану аурудың неврологиялық көріністерін тиімді емдеуге және ми қанайналымының созылмалы жеткіліксіздігінің одан әрі өршуіне жол бермейтіні анықталды.

Нәтижелерді талқылауы. Препараттың әсер ету механизмдеріне жүргізілген көптеген зерттеулер көрсеткендей, бұл процестің негізгі буындары мексидолдың әрекеті үш негізгі механизмге негізделген – антиоксидант, ол липидтердің асқын тотығуының ферментативті және ферментативті емес процестеріне әсер етеді, мембранопротекторлық, өнімнің жойқын әрекеттерін шектейді және жасуша мембраналарының тұрақтануын күшейтеді және митохондриялардың энергия балансын белсендіруге ықпал ететін антигипоксантик әрекет. МСИ патогенезінде ми қанайналымының төмендеуіне байланысты тотығу стрессі, жасуша мембраналарының деполяризациясы, энергия ресурстарының жетіспеушілігі дамиды; бұл жағдайда мексидол МСИ-ның пайда болуының жоғарыда аталған барлық механизмдеріне әсер етеді және патогенетикалық әсер ететін препарат бола отырып, аурудың одан әрі өршуіне жол бермейді.

Қорытынды. Антиоксидантты дәрілік заттар когнитивті қызметтерді, физикалық белсенділіктерді жақсартады, шаршағыштықты төмендетеді, МСИ-ның ерте кезеңінде науқастарда қолдану өмір сапасын жақсартады, осының арқасында ми қанайналымының созылмалы жетіспеушілігінің ауыр формасы дамуына жол бермейді және МСИ-ның 1-2 дәрежесінен 3-ші дәрежесіне өтуінің алдын алады.

Негізгі сөздер: созылмалы церебральді ишемиялар, мексидол, әсер ету механизмі, антиоксидант, патогенетикалық факторлар.

Дәйексөз үшін: Әбдрахманова М.Г., Қасенова А.С., Шиналиева Қ.А., Балтабаева А.С., Есентаев А.Қ., Тазабекова Г.С. Мидың созылмалы ишемияларындағы неврологиялық бұзылуларды мультимодальды емдеудің маңызды аспектісі (әдебиеттерге шолу) // Медицина (Алматы). 2023;1(233):49-58. doi: 10.31082/1728-452X-2023-233-1-49-58.

SUMMARY

AN IMPORTANT ASPECT OF MULTIMODAL TREATMENT OF NEUROLOGICAL DISORDERS IN CHRONIC BRAIN ISCHEMIA (literature review)

MG ABDRAKHMANOVA¹, <https://orcid.org/0000-0003-2743-5031>,
 AS KASENOVA¹, <https://orcid.org/0000-0003-4055-3294>,
 KA SHINALIEV¹, <https://orcid.org/0000-0002-6027-6223>,
 AS BALTABAEVA², <https://orcid.org/0000-0002-3583-8925>,
 AK ESENTAEV³, <https://orcid.org/0000-0001-7389-084X>,
 GS TAZABEKOVA¹, <https://orcid.org/0000-0002-0415-8919>

¹Astana Medical University, Astana, Republic of Kazakhstan,

²Multidisciplinary Regional Hospital, Petropavlovsk, Republic of Kazakhstan,

³M. Kozybaev North-Kazakhstan University, Petropavlovsk, Republic of Kazakhstan

Introduction. Chronic cerebral ischemia (CCI) is a disease with progressive multifocal diffuse brain damage, which is manifested by neurological disorders of varying degrees. At the same time, there is a decrease in cerebral blood flow, often complicated by transient ischemic attacks or strokes. A literature review of the results of a study of modern methods of treating neurological disorders in patients with CCI, as well as risk factors, was carried out.

Aim. The study of literature data on the pathogenesis of development of CCI, mechanisms of action of the medicine Mexidol on various links of pathogenesis in neurological disorders in patients with CCI.

Material and methods. A systematic search was carried out in such electronic bibliographic databases as PubMed, MEDLINE, Google Scholar, in an electronic resource and on Russian-language sites for articles published in the public domain on the problem of CCI (etiology, pathogenesis, diagnostic criteria), as well as on the medicine Mexidol and on medical journal websites. Articles published in the period from 2013 to 2022 are analyzed. Key words: chronic cerebral ischemia, mexidol, mechanism of action, antioxidant, pathogenic factors. 243 articles were found. The literature review included 41 studies involving patients with confirmed cerebrovascular accident (CCI), who were treated with antioxidants, antihypoxants.

Search terms: randomized controlled trials, meta-analyses and original studies. Exclusion criteria were studies with a low level of certainty, retrospective studies, scientific reviews, systematic reports and clinical cases.

Results. It has been proven that the choice of a medicine with a multimodal mechanism of action is a priority in the treatment of patients with CCI, a disease that has a multifactorial etiology and a complex multi-link pathogenesis of development. It was found that the use of the medicine mexidol in the early stages of CCI contributes to the most effective treatment of neurological manifestations of the disease and the prevention of further progression of chronic cerebrovascular insufficiency.

Discussion. Numerous studies of the mechanisms of influence of the medicine mexidol have shown that the main links in this process indicate that the action of mexidol is built on three main mechanisms – antioxidant, which affects the enzymatic and non-enzymatic processes of lipid peroxidation (LPO), membrane-protective, limiting the harmful effects of LPO products and enhancing the stabilization of cell membranes, and antihypoxic action, contributing to the activation of the energy balance of mitochondria. In the pathogenesis of CCI, due to the reduction of cerebral blood flow, oxidative stress develops, depolarization of cell membranes, and a lack of energy resources; at the same time, mexidol has an effect on all of the above mechanisms for the occurrence of CCI and, being a pathogenetic medicine, prevents further progression of the disease.

Conclusions. The properties of antioxidant medicines lead to an improvement in cognitive function, improve physical activity, reduce fatigue, improve the quality of life in patients with CCI in the early stages, thereby helping to prevent the development of severe forms of chronic cerebrovascular insufficiency and the transition from stage 1-2 of CCI to stage 3.

Keywords: chronic cerebral ischemia, mexidol, mechanism of action, antioxidant, pathogenetic factors.

For reference: Abdrakhmanova MG, Kasenova AS, Shinalieva KA, Baltabaeva AS, Esentaev AK, Tazabekova GS. An important aspect of multimodal treatment of neurological disorders in chronic brain ischemia (literature review). *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2023;1(233):49-58. (In Russ.). doi: 10.31082/1728-452X-2023-233-1-49-58.

Введение. Хроническая ишемия мозга (ХИМ) – одна из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидизации в Республике Казахстан. По данным МЗ РК общая заболеваемость населения страны по болезням системы кровообращения, зарегистрированным в лечебно-профилактических организациях, за последние 20 лет увеличилась почти в три раза с 1998 по 2017 годы.

Согласно мировым публикациям, в среднем уровень заболеваемости ХИМ в мире относительно высок, встречаясь

у двух третей лиц старше 65 лет, это также наблюдается у 50% людей в возрасте от 50 до 65 лет и у 25% в возрасте от 45 до 50 лет [1].

Хроническая прогрессирующая форма цереброваскулярной патологии, особенно часто встречающаяся у пожилых, проявляется комплексом неврологических и нейропсихологических расстройств. В соответствии с МКБ-10 термин «Дисциркуляторная энцефалопатия» является неправомерным и его заменяет термин «Хроническая ише-

мия мозга». В основе заболевания лежит многоочаговое поражение головного мозга в результате постепенного накопления ишемических и вторичных дегенеративных изменений в мозге, обусловленных повторяющимися ишемическими эпизодами в различных сосудистых бассейнах [2-5].

В отличие от острых нарушений мозгового кровообращения большинство случаев ХИМ связаны не с патологией крупных экстракраниальных артерий и их основных интракраниальных ветвей или кардиогенной эмболией, а с поражением мелких мозговых артерий (церебральной микроангиопатией), от которых в первую очередь зависит кровоснабжение глубоких отделов мозга (пенетрирующих артерий) [6].

В этиологии ХИМ ведущую роль играют атеросклероз сосудов головного мозга, длительная артериальная гипертензия (АГ), ИБС, сахарный диабет и др. АГ вызывает артериосклероз (гипогалиноз) мелких пенетрирующих артерий и артериол – гипертоническую артериопатию. Распространенное поражение мелких артерий вызывает диффузное двухстороннее ишемическое поражение белого вещества и множественные лакунарные инфаркты в глубоких отделах мозга. При этом снижается церебральный кровоток с последующим развитием гипоксии головного мозга, что влечет за собой патобиохимический каскад нарушений с лактат-ацидозом. Происходит активация внутриклеточных ферментов, повышение синтеза оксида азота и развитие окислительного стресса [7, 8, 9].

Диффузные множественные ишемические очаги в веществе головного мозга формируют разнообразие клинических проявлений заболевания, которые зависят от тяжести и распространенности процесса. Чаще всего встречаются астенический синдром, общемозговой синдром, тревожно-депрессивные состояния, когнитивные нарушения и очаговые неврологические симптомы.

Нередко ХИМ может развиваться на фоне метаболического синдрома, гипергликемии, гиперхолестеринемии. Выраженные когнитивные нарушения как следствие длительного неконтролируемого течения ХИМ (особенно при ХИМ 2 и 3 стадии) часто встречаются у пожилых пациентов. Неврологические нарушения в виде вестибуло-атактического синдрома на фоне прогрессирующей ишемии головного мозга могут развиваться, как следствие стеноза сонной или позвоночной артерии [10].

Цель данного обзора – большее разнообразие клинических проявлений ХИМ на фоне большого количества этиологических факторов и патогенетических особенностей развития заболевания, диктуют необходимость изучения и применения наиболее адекватных методов лечения. Особенно эффективными считаются препараты, имеющие мультимодальный механизм действия, к таким препаратам относится Мексидол.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Систематический поиск осуществлен в таких электронных библиографических базах данных, как PubMed, MEDLINE, Google Scholar, в электронном ресурсе и на русскоязычных сайтах по опубликованным в открытом доступе статьям по проблеме ХИМ (этиологии, патогенезу, диагностическим критериям), а также по препарату мексидол и на сайтах медицинских журналов. Проанализирова-

ны статьи, опубликованные в период с 2013 по 2022 годы. По ключевым словам: хроническая ишемия мозга, мексидол, механизм действия, антиоксидант, патогенетические факторы. Было найдено 243 статьи. В литературный обзор включено 41 исследование, в которых принимали участие пациенты с подтвержденным нарушением мозгового кровообращения (ХИМ), у которых для лечения применяли антиоксиданты, антигипоксантами.

Условия поиска: рандомизированные контролируемые исследования, метаанализы и оригинальные исследования. Критериями исключения служили исследования с низким уровнем достоверности, ретроспективные исследования, научные обзоры, систематические отчеты и клинические случаи.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные этиологические факторы ХИМ (атеросклероз, АГ, заболевания миокарда, сахарный диабет) ведут к снижению мозгового кровотока, что приводит к нарушению церебральной микрогемодикуляции. Неадекватность энергетических ресурсов потребностям мозга для обеспечения его функционирования постепенно приводят к возникновению глутаматной эксайтоксичности. В патогенезе ХИМ избыточная активация глутаматергических рецепторов приводит к скоплению в нейронах ионов кальция и натрия, что приводит к деполяризации клеточных мембран, активации потенциалзависимых кальциевых каналов, в результате чего запускается каскад неблагоприятных патобиохимических процессов с лактат-ацидозом, активацией внутриклеточных ферментов, повышением синтеза оксида азота, образованию свободных радикалов и развитием окислительного стресса: «Гипоксия – Ишемия – Глутаматный каскад – Оксидантный стресс». В результате этих процессов может наступить клеточная смерть или деполяризация нейронов. Лечение в этом случае должно быть направлено на блокирование звеньев ишемического каскада, путем применения препаратов с антиоксидантным, антигипоксическим и антиишемическим действием [11, 12, 13].

Большое значение имеет нарушение реологических свойств крови и церебральной микрогемодикуляции. Как известно, кровоток в капиллярах зависит от эластичности и деформируемости эритроцитов, диаметр которых в несколько раз превышает диаметр капилляров. При атеросклерозе вследствие накопления холестерина в мембранах эритроцитов происходит изменение деформируемости клеток, в кровотоке появляются сфероидные и складчатые формы и конгломераты эритроцитов, повышается агрегация эритроцитов и тромбоцитов, изменяются реологические свойства крови, повышается ее вязкость [14].

Повреждение белого вещества приводит к разобщению корковых и подкорковых структур, что клинически проявляется комплексом нейропсихологических и двигательных нарушений. При множественном атеросклеротическом стенозе крупных артерий возможно развитие прогрессирующего ишемического поражения, прежде всего в зонах смежного кровообращения.

Ведущими клиническими признаками ХИМ являются нарушения когнитивных (познавательных) функций, эмоционально-личностные расстройства, полиморфные двигательные нарушения, включающие пирамидные, экстрапи-

рамидные, псевдобульбарные, мозжечковые расстройства, вестибулярную и вегетативную недостаточность [15, 16].

Особенности клинических проявлений ХИМ определяются мультифокальным характером поражения мозга и преимущественным страданием его глубинных отделов, выражающимся в дисфункции лобно-подкорково-стволовых систем. Это определяет доминирующую роль когнитивных расстройств и сложных нарушений двигательного контроля в клинической картине заболевания.

Для ранней стадии (I стадия ХИМ) характерны субъективные когнитивные нарушения: головные боли, головокружение, эмоциональная лабильность, нарушение сна, забывчивость, невнимательность. Для II стадии ХИМ характерны умеренные когнитивные нарушения, которые регистрируются как клиническими шкалами, так и нейровизуализационными методами обследования (повреждения белого вещества). Клиника характеризуется постепенным прогрессированием симптомов с изменениями личности – развитие апатии, депрессии со снижением круга интересов и присоединением неврологических синдромов (рефлексов орального автоматизма, легкой пирамидной недостаточности, координаторных и других расстройств). В III стадии ХИМ отмечаются выраженные когнитивные нарушения, яркие симптомы пирамидного, псевдобульбарного, дискоординаторного синдромов, присоединяются признаки сосудистой деменции и паркинсонизма. Методами нейровизуализации определяются очаги поражения в области серого вещества головного мозга (деменция) [14].

В диагностике ранних нарушений когнитивной сферы при ХИМ значительно помогает в практике невролога применение скрининговых нейропсихологических шкал и тестов, в частности MMSE, Монреальская шкала когнитивной оценки (MoCA), тест «Батарея лобной дисфункции» (FAB), тест Mini-Cog, интерпретация которых не занимает значительного времени [17, 18, 19]. Использование данных методов позволяет в совокупности с клиническими и ультразвуковыми исследованиями выявить нарушения, связанные не только с дисгемическими изменениями, но и с дегенеративными процессами в центральной нервной системе (болезнь Альцгеймера).

Чувствительность краткой шкалы оценки ментального статуса MMSE при легких формах нарушения когнитивных функций достаточно низка, поскольку суммарный балл может оставаться в пределах нормального диапазона. Кроме того, чувствительность данной методики невелика при деменциях с преимущественным поражением подкорковых структур или лобных долей головного мозга. Тест «Батарея лобной дисфункции» (FAB) был разработан для выявления деменции с преимущественным поражением лобных долей (лобно-височная деменция). Монреальская шкала когнитивной оценки (MoCA) была разработана как средство быстрой оценки умеренной когнитивной дисфункции. С помощью данной шкалы возможно проведение оценки состояния таких сфер когнитивной деятельности, как внимание и концентрация, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентация.

Существуют разнообразные шкалы, с помощью которых определяют психоэмоциональное состояние пациента с

ХИМ. К ним, прежде всего, можно отнести опросник Бека, шкалу самооценки депрессии Уэйкфилда, шкалу депрессии Гамильтона, шкалу реактивной и личностной тревоги Спилберга-Ханина, шкалу тревоги Гамильтона.

Существенную роль в выборе методик терапевтического воздействия играет оценка качества жизни (степени удовольствия и удовлетворения, которые пациент получает от жизни в различных ее проявлениях). Единственной шкалой, предназначенной для оценки ангедонии у пациентов с психоэмоциональными расстройствами, является шкала для оценки удовольствия Снейта-Гамильтона. Данная шкала позволяет количественно измерить способность пациентов получать удовольствие и удовлетворение от того или иного события или ожидания приятного события.

Ультразвуковые исследования сосудов головного мозга рекомендуют проводить в 3 формах: ультразвуковая доплерография магистральных сосудов головы (УЗДГ), ультразвуковое дуплексное сканирование прецеребральных артерий (УЗДС) и триплексное сканирование или картирование (ТКДГ). Гемодинамически значимые стенозы артерий головы при УЗДГ выявляются на фоне сужения атеросклеротической бляшкой более 70% их диаметра, поэтому этот метод относится к поздним методам диагностики. Наибольшую информацию, начиная с ранней стадии поражения сосудистой стенки, дает УЗДС. При этом дается четкая визуализация сосудистой стенки: ее структура, толщина, форма поверхности. Определяется состояние сосуда (артерии или вены) – диаметр, проходимость сосуда, и степень ее нарушения при внутрисосудистых образованиях. ТКДГ дополняет УЗДС изображением в цвете движения крови в сосудах. ТКДГ и УЗДС позволяют с высокой точностью диагностировать присутствие атеросклеротических бляшек в сосудах, выявить патологии стенок сосудов и оценить кровотоки [14].

Диагноз ХИМ подтверждается методами нейровизуализации (КТ и МРТ). При этом для МРТ характерны следующие признаки: выявляется расширение желудочковой системы и субарахноидального пространства в 1,5-2,5 раза и атрофия мозга; определяется наличие перивентрикулярных зон гиперинтенсивности на T-2 взвешенном изображении (лейкоареоз) в области рогов боковых желудочков; регистрируются множественные мелкие гиперинтенсивные очаги в белом веществе головного мозга диаметром 0,1-1,0 см на T-2 взвешенных томограммах. Для 2 стадии ХИМ характерно, как правило, повреждение белого вещества головного мозга; для 3 стадии ХИМ – появляются очаги в области серого вещества мозга [20].

Лечение больных с ХИМ, исходя из патогенеза заболевания, включает гипотензивную, гиполипидемическую, антиоксидантную, противоишемическую терапию [21, 22, 23].

Одним из препаратов, отвечающим всем этим требованиям, является Мексидол.

Мексидол – это оригинальный препарат нового типа, который обладает антигипоксантным, антиоксидантным, мембранопротекторным, нейропротекторным, ноотропным, противосудорожным и вегетотропным эффектами, что способствует улучшению состояния здоровья больных с неврологическими и сосудистыми патологиями. По итогам ряда клинических исследований можно сказать, что использование препарата в неврологии эффективно при

лечения пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, ишемией головного мозга, нейропатиями.

Синтез мексидола был осуществлен в Институте биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, а затем препарат был изучен в других не менее значимых научно-исследовательских центрах. Фармакологические эффекты препарата осуществляются, как минимум, на двух уровнях – сосудистом и неврологическом [24, 25].

При исследовании препарата обнаружено, что он обладает прямым действием на клетки нервной системы (нейроны), а также опосредованным действием на клетки крови (например, нормализует коагуляцию крови) [26, 27].

Многочисленные клинические исследования говорят о том, что препарат имеет достоверную эффективность при ХИМ. Таким образом, можно сказать, что он обладает действенным фармакологическим эффектом при терапии заболеваний со стороны нервной системы [28, 29].

Значимым достоинством препарата представляется его широкий спектр терапевтических эффектов, отсутствие токсичности и малое количество побочных эффектов.

Механизм действия мексидола обусловлен антиоксидантным, антигипоксикантным и мембранопротекторным действиями и включает в себя такие звенья, как:

1. Действенно блокирует свободнорадикальное окисление липидов мембран клеток, динамично реагирует с перекисными радикалами липидов, основными и гидроксильными радикалами пептидов [30-32].

2. Увеличивает активность антиоксидантных ферментов, которые необходимы для формирования и дальнейшего расходования перекисей липидов, и активных форм кислорода [33, 34].

3. Блокирует свободные радикалы фазы образования простагландинов, запускаемых циклооксигеназой и липоксигеназой, и замедляет формирование лейкотриенов [35].

4. Обладает липидрегулирующими свойствами, а именно увеличивает содержание фосфатидилсерина и фосфатидилинозита (полярные фракции липидов), а также снижает соотношение фосфолипиды/холестерин; снижает вязкость мембраны и повышает текучесть, увеличивает соотношение липид/белок.

5. Регулирует активность мембраносвязанных ферментов: фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, альдореуктазы, ацетилхолинэстеразы.

6. Регулирует комплексы рецепторов мембран головного мозга, в особенности гамма-аминомасляной кислоты или ГАМК, бензодиазепиновый, ацетилхолиновый, тем самым повышает их способность к связыванию.

7. Делает стабильными структуры мембран клеток крови, а именно эритроцитов и тромбоцитов при их разрушении, что может приводить к образованию свободных радикалов [36, 37].

Все эти звенья говорят о том, что действие мексидола построено на трех главных механизмах – антиоксидантном, который влияет на ферментативные и неферментативные процессы ПОЛ, мембранопротекторном, ограничивающим губительные действия продуктов ПОЛ и усиливающим стабилизацию мембран клеток, и антигипоксикантном действии, способствующим активированию энергетического баланса митохондрий.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Мексидол влияет на следующие патогенетические факторы ХИМ: гипоксия и хроническое воспаление [36]. Это связано с такими свойствами препарата, как ГАМКергические, противовоспалительные, ацетилхолинэргические, нейропротективные, нейротрофические, а также гиполлипдемические и антикоагулянтные эффекты.

В медицинской практике также подтверждено гиполлипдемическое действие мексидола, в частности, снижение уровня холестерина, ЛПНП и повышение ЛПВП на фоне ХИМ [37].

Уникальность препарата определяется воздействием на три основные механизмы развития клинической картины при ХИМ: нейрометаболический, мембраностабилизирующий и нейромедиаторный. Препарат легко проникает через гематоэнцефалический барьер и, обладая специфической тропностью к тканям и структурам мозга, эффективно защищает от окислительного стресса и восполняет дефицит янтарной кислоты в условиях ХИМ, включаясь во все реакции энергообеспечения нейронов. Мексидол реализует прямое защитное действие в отношении митохондрий, способствуя нормализации биохимических процессов в цикле Кребса, повышая активность процессов окислительного фосфорилирования и интенсивность синтеза АТФ, активирует дофамин и холинэргические процессы и ослабляет глутаматную эксайтоксичность [38].

По результатам научных исследований было доказано, что мексидол в достаточной мере улучшает мозговое кровообращение при глобальной ишемии мозга. Это связано с механизмом действия препарата, который заключается во влиянии на ГАМК-А-рецепторы сосудов мозга [39].

У больных с заболеваниями церебральных сосудов (ХИМ) и синдромом резистентности к инсулину (метаболический синдром) отмечается снижение повышенного содержания триглицеридов в крови, резистентности к инсулину, а также гипергликемии.

Были проведены исследования, в котором участвовали пациенты с ХИМ, итоги которых показали, что у пациентов, которые лечились Мексидолом, улучшились двигательная активность и познавательные функции [40, 41].

Так, в 2015 году было проведено клиническое исследование эффективности и безопасности применения Мексидола в новых терапевтических дозах у пациентов с ХИМ. Результаты этого исследования достоверно свидетельствовали о его клинической эффективности и безопасности применения у больных с ХИМ. Препарат оказывал выраженное влияние на регресс двигательных расстройств, психоэмоциональных нарушений, а также улучшал качество жизни пациентов с ХИМ [40].

Также было проведено исследование по изучению эффективности и безопасности последовательного применения Мексидола и Мексидол ФОРТЕ 250 у больных с ХИМ на фоне АГ и атеросклероза, где использовалась эффективная последовательная схема терапии: парентеральная форма в начале лечения – по 500 мг в/в капельно в течение 14 дней, с последующим переходом на таблетированную форму Мексидол ФОРТЕ 250 по 750 мг в сутки (по 1 таблетке 3 раза в день) на протяжении 60 дней. Такая схема позволяет максимально раскрыть терапевтический потенциал мексидола. Полученные результаты свидетельствуют об эффективно-

сти и безопасности препарата в рамках последовательной терапии у пациентов с ХИМ на фоне АГ и атеросклероза. Наиболее значимая положительная динамика была отмечена по модифицированному опроснику субъективных неврологических симптомов (ОСНС), шкале астении MFI-20 и шкале Тинетти. Эти результаты согласуются с изменениями выраженности эмоциональных нарушений по шкале HADS, общий балл по которой снизился на 20% по сравнению с исходным уровнем. Улучшение когнитивных функций, исследованных с помощью шкалы MoCA, составило +3,3 балла от исходного уровня, что было статистически достоверно, при этом максимальная динамика отмечена в отношении зрительно-конструктивных навыков (прирост на 19%), внимания (на 18%) и памяти (на 25%). Дополнительным косвенным признаком эффективности терапии мексидолом может являться высокая приверженность пациентов лечению, равная 100%. Этому, безусловно, способствовала новая двойная дозировка Мексидол ФОРТЕ 250 – 250 мг в одной таблетке, что значительно упрощает режим фармакотерапии (всего 1 таблетка 250 мг на прием вместо 2 таблеток по 125 мг) и высокая оценка по CGI (шкале общего клинического впечатления) врача (93,3%) [41].

Для оценки неврологического статуса применяли шкалы оценки двигательной активности у пожилых (ШОДА), выраженности депрессии Бека, качества жизни SF-36; скрининг-оценка психического статуса (MMSE), самооценки Шихана (PGI-I). К окончанию исследования у пациентов достоверно уменьшилась выраженность нарушений двигательной активности по шкале ШОДА, нормализовались показатели по шкале качества жизни SF-36, а также отмечено достоверное улучшение средних показателей скрининг-оценки когнитивных функций по шкале MMSE [18,19].

По результатам медицинских исследований было выявлено, что у больных с ХИМ применение мексидола имеет перспективность в будущем для снижения интенсивности симптомов астенического синдрома, вестибулярных и психоэмоциональных расстройств.

Так, в 2021 году на территории Российской Федерации и Республики Узбекистан, было проведено международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование МЕМО, которое включало 318 пациентов с ХИМ в возрасте от 40 до 90 лет. Пациенты были рандомизированы в 2 группы, больные 1-й группы получали Мексидол внутривенно 500 мг 1 раз в сутки на протяжении 14 суток, далее Мексидол ФОРТЕ 250 назначался перорально по 250 мг 3 раза в сутки в течение последующих 60 суток; больные 2-й группы в аналогичном режиме получали плацебо. В качестве первичного критерия эффективности было выбрано среднее значение изменения балла по шкале MoCA на этапе завершения исследования пациентом по сравнению с исходным уровнем. Результаты исследования убедительно свидетельствуют о высокой клинической эффективности длительной последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 у пациентов с ХИМ и о безопасности, сопоставимой с плацебо. Статистически значимое преимущество над плацебо достигнуто по следующим параметрам:

- Достоверное улучшение и нормализация когнитивных функций: +4,22 балла по шкале MoCA с суммарным баллом 26,22 - НОРМА (2,17 балла в группе Плацебо

и суммарный балл 24,17 – когнитивные нарушения); +8 баллов по тесту замены цифровых символов (+5 баллов в группе Плацебо);

- Достоверное снижение выраженности астении: -8,33 балла по шкале MFI-20 (-4,8 балла в группе Плацебо);

- Достоверное снижение уровня тревоги: -3,00 балла по шкале Бека (-1,00 балл в группе Плацебо);

- Достоверное снижение уровня вегетативных проявлений: -5,00 балла по шкале Вейна (2,00 балла в группе Плацебо);

- Достоверное снижение выраженности нарушений равновесия и ходьбы: +3,00 балла по шкале Тинетти (+1,00 балл в группе Плацебо);

- Достоверное улучшение качества жизни: +5,00 балла по опроснику SF-36 (+1,00 балл в группе Плацебо);

- Высочайший профиль безопасности последовательной длительной терапии (сравнимый с Плацебо).

Следовательно, терапия Мексидолом приводила к значимому регрессу выраженности таких важных проявлений ХИМ, как когнитивные, эмоциональные, вегетативные и двигательные нарушения. Одновременный значимый регресс всех основных клинических проявлений ХИМ является важным аргументом в пользу того, что терапия препаратом оказывает влияние на патогенетические основы хронического сосудистого поражения головного мозга, не ограничиваясь симптоматическим улучшением [24].

Для того, чтобы увеличить эффективность действия Мексидола рекомендовано придерживаться следующей схемы: начать терапию с парентерального введения препарата в дозе 500 мг, внутривенно или внутримышечно, в течение 14 дней, а в дальнейшем уже принимать препарат в форме таблеток Мексидол ФОРТЕ 250 – по 1 таблетке 3 раза в день в течение 60 дней.

Тем самым можно сделать вывод, что использование Мексидола приводит к повышению эффекта против ишемии мозга в комбинированном лечении пациентов с ХИМ.

У пациентов пожилого и старческого возраста со стенозом сонной артерии часто возникают осложнения, которые возникают при проведении оперативного вмешательства, так называемой каротидной эндартерэктомией, что является немаловажным недостатком. Применение Мексидола за счет его антигипоксанта действия, заключающегося в повышении степени оксигенации мозга, показало его эффективность в профилактике развития осложнений, действие препарата уменьшало гипоксию мозга, позволяло более быстро проводить операции, а также улучшало неврологическое состояние пациентов во время и после операции [36].

ВЫВОДЫ

Подводя итог обзору проведенных исследований, можно сделать заключение о том, что эффективность и безопасность применения мексидола обусловлены его наиболее важными фармакологическими свойствами. Эти свойства препарата приводят к улучшению когнитивной функции, улучшают физическую активность, уменьшают состояние утомленности, улучшают качество жизни у пациентов с ХИМ. Мексидол имеет перспективность для снижения интенсивности симптомов астенического синдрома, вестибулярных и психоэмоциональных расстройств, тем самым предотвращает прогрессирование хронической не-

достаточности мозгового кровообращения и перехода 1-2 стадии ХИМ в 3 стадию.

Учитывая широкий спектр действия, высокий терапевтический эффект препарата в отношении разнообразных неврологических, психических, вегетативных нарушений при ХИМ, можно сказать, что препарат крайне рекомендуется к применению в неврологической практике. На основании имеющихся данных можно констатировать эффективность и безопасность длительной последовательной терапии препаратом мексидол на всех стадиях ХИМ и во всех возрастных группах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhou D., Meng R., Li S.J., Ya J.Y., Ding J.Y., Shang S.L., Ding Y.C., Ji X.M. Advances in chronic cerebral circulation insufficiency // *CNS Neurosci Ther.* 2018 Jan; 24(1):5-17. doi: 10.1111/cns.12780. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29143463; PMCID: PMC6489997.
2. Гусев Е.И., Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Хроническая цереброваскулярная недостаточность (факторы риска, патогенез, клиника, лечение). Москва: Издательство «АСТ 345», 2019: 189 с.
3. Федин А.И. Амбулаторная неврология. Избранные лекции для врачей первичного звена здравоохранения. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2019: 23 с.
4. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении // *Consilium Medium.* 2007; 8:72-74
5. Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Роль эксайтоксичности в патогенезе повреждений головного мозга при ишемии // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2019;18(1):67-72
6. Чуканова Е.И., Ходжамжаров Б.Э., Чуканова А.С. Хроническая ишемия мозга (этиология, патогенез, лечение). Профилактика инсульта и сосудистой деменции // *РМЖ.* 2012;12:517
7. Захаров В.В., Слепцова К.Б., Мартынова О.О. Хроническая ишемия мозга: взгляд из XXI века // *РМЖ.* 2021;5:45-49
8. Камчатнов П.Р., Воробьева О.В., Рачин А.П. Коррекция эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(4): 52-56
9. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1985;85(9): 81-88
10. Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Цереброваскулярная патология и метаболический синдром. Москва: Издательство «АСТ 345», 2019: 375 с.
11. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Диагностика и лечение хронической ишемии головного мозга (клинический разбор) // *Медицинский совет.* 2018;18:44-49 doi: 10.21518/2079-701X-2018-18-44-49
12. Выговская С.Н., Нувахова М.Б., Дорогинина А.Ю., Рачин А.И. Хроническая ишемия головного мозга – от правильной диагностики к правильной терапии // *РМЖ.* 2015;12:694
13. Усанова А.А., Инчина В.И., Зорькина А.В. Цитопротекторы в коррекции сочетанных метаболических нарушений. Саранск: Вектор-принт, 2009: 119 с.
14. Федин А.И. Избранные лекции по амбулаторной неврологии. М., 2013: 171 с.
15. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации, 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/617_1
16. Кулеш А.А., Емелин А.Ю., Боголепова А.Н., Доронина О.Б., Захаров В.В., Колоколов О.В., Котов С.В., Корсунская Л.Л., Кутлубаев М.А., Ласков В.Б., Левин О.С., Парфенов В.А. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии // *Неврология,*

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за исследование.

Вклад авторов

Все авторы принимали равное участие в разработке концепции и дизайна исследования; анализе и обработке данных; написании первого варианта статьи; в окончательном утверждении статьи для печати.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Zhou D, Meng R, Li SJ, Ya JY, Ding JY, Shang SL, Ding YC, Ji XM. Advances in chronic cerebral circulation insufficiency. *CNS Neurosci Ther.* 2018 Jan;24(1):5-17. doi: 10.1111/cns.12780. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29143463; PMCID: PMC6489997
2. Gusev EI, Chukanova EI, Chukanova AS. *Khronicheskaya tserebrovaskuliarnaya nedostatochnost (faktory riska, patogenez, klinika, lechenie)* [Chronic cerebrovascular insufficiency (risk factors, pathogenesis, clinic, treatment)]. Moscow: AST 345 Publishing House, 2019: 189 p.
3. Fedin AI. *Ambulatornaia nevrologiia. Izbrannye lektsii dlia vrachei pervichnogo zvena zdavookhraneniia* [Ambulatory neurology. Selected lectures for primary care physicians]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019
4. Levin OS. Disirkulatorny encephalopathy: anachronism or clinical reality? *Konsilium Medium = Consilium Medium.* 2007; 8:72-74 (In Russ.)
5. Bon EI, Maksimovich NE. The role of excitotoxicity in the pathogenesis of brain damage during ischemia. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii = Bulletin of the Smolensk State Medical Academy.* 2019; 18(1):67-72 (In Russ.)
6. Chukanova EI, Khodzhamzharov BE, Chukanova AS. Chronic cerebral ischemia (etiology, pathogenesis, treatment). Prevention of stroke and vascular dementia. *RMZh = RMJ.* 2012;12:517 (In Russ.)
7. Zakharov V.V., Slepsova K.B., Martynova O.O. Chronic ischemia of the brain: a view from the XXI century. *RMZh = RMJ.* 2021;5:45-49 (In Russ.)
8. Kamchatnov PR, Vorob'eva OV, Rachin AP. Treatment of emotional and cognitive disorders in patients with chronic cerebral. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2014;114(4):52-56 (In Russ.)
9. Schmidt EV. Classification of vascular lesions of the brain and spinal cord. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 1985;85(9): 81-88. (In Russ.)
10. Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV. *Tserebrovaskuliarnaya patologii i metabolicheskii sindrom* [Cerebrovascular pathology and metabolic syndrome]. Moscow: AST 345 Publishing House, 2019: 375 p.
11. Zakharov VV, Vakhnina NV. Diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia (clinical discussion). *Meditsinskii sovet = Medical Council.* 2018;(18):44-49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-44-49>
12. Vygovskaya SN, Nuvakhova MB, Doroginina AYU, Rachin AI. Chronic cerebral ischemia - from correct diagnosis to adequate therapy. *PMZh = PMJ.* 2015;12:694 (In Russ.)
13. Usanova AA, Inchina VI, Zorkina AV. *Tsitoprotektory v korrektsii sochetannykh metabolicheskikh narushenii* [Cytoprotectors in the correction of combined metabolic disorders]. Saransk: Vector-print; 2009: 119 p.
14. Fedin AI. *Izbrannye lektsii po ambulatornoi nevrologii* [Selected lectures on ambulatory neurology]. M., 2013: 171 p.
15. *Kognitivnye rasstroistva u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Klinicheskie rekomendatsii, 2020* [Cognitive disorders in the

нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):4-12. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-4-12>

17. Ковальчук В.В. Пациент после инсульта. Принципы реабилитации и особенности ведения. Москва: Медицина, 2016: 328 с.

18. Белова А.Н. Шкалы, тесты, опросники в неврологии и нейрохирургии. М: Антидор, 2004; 155 с.

19. Кадыкова А.С., Манвелова Л.С. Тесты и шкалы в неврологии: руководство для врачей. Под ред. М.: МЕДпресс-информ, 2015; 224 с.

20. Холин А.В. Магнитно-резонансная томография при заболеваниях центральной нервной системы. Санкт-Петербург. 2007. 256 с.

21. Вахнина Н.В. Сосудистые когнитивные нарушения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(1):74-79. doi: 10.14412/2074-2711-2014-1-74-79

22. Воронина Т.А. Роль гипоксии в развитии инсульта и судорожных состояний. Антигипоксанты // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2016;14(1):63-70

23. Усанова А.А. Фармакологическая коррекция сочетанных метаболических нарушений: Автореф. дис. ... д.м.н. Старая Купавна, 2010. 47 с.

24. Федин А.И., Захаров В.В., Танащян М.М., Чуканова Е.И., Маджидова Е.Н., Щепанкевич Л.А., Остроумова О.Д. 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 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(11):7-16. doi: 10.17116/jnevro20211211117

25. Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Сереброва С.Ю. и др. Эффективность и безопасность применения этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с хронической ишемией головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(6):119-124. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120061119>

26. Катаева Н.Г., Замощина Т.А., Светлик М.В. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 при последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(11):59-63. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012011159>

27. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(12): 86-90

28. Спасенников Б.А. Применение Мексидола в терапии церебрального инсульта // NovaInfo. Ru. 2017;2(58):400-416

29. Серегин В.И., Дронова Т.В. Применение Мексидола в интенсивной терапии острого тяжелого ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(3-2):85-87

30. Громова О.А. Торшин И.Ю., Стельмашук Е.В. и соавт. Изучение нейропротективного действия Мексидола на клеточной модели глутаматного стресса // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(12):71-77. doi: 10.17116/jnevro201711712171

31. Громова О.А. Торшин И.Ю., Федотова Л.Э. Геронтоинформационный анализ свойств молекулы мексидола // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017; 9(4):46-54. doi: 10.14412/2074-2711-2017-4-46-54.

32. Шулькин А.В. Влияние Мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов in vitro // Журнал неврологии и психиатрии 2012; 2: 35-39

33. Шулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах мексидола // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(12-2):87-93. doi: 10.17116/jnevro201811812287.

34. Торшин И.Ю., Громова О.А., Сардарян И.С., Федотова Л.Э. Сравнительный хемореактомный анализ Мексидола // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(1-2):75-83

35. Девяткина Т.А., Важничая Е.М., Олейник Н.А. Регуляторное действие Мексидола на уровень гемоглобина при остром стрессе // Экспериментальная и клиническая

elderly and senile age. Clinical guidelines, 2020]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/617_1

16. Kulesh AA, Emelin AYU, Bogolepova AN, Doronina OB, Zakharov VV, Kolokolov OV, Kotov SV, Korsunskaya LL, Kutlubaev MA, Laskov VB, Levin OS, Parfenov VA. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Neurologia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):4-12. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-4-12>

17. Kovalchuk VV. *Patsient posle insulta. Printsipy reabilitatsii i osobennosti vedeniia* [Patient after a stroke. Principles of rehabilitation and features of management]. Moscow: Medicine, 2016: 328 p.

18. Belova AN. *Shkaly, testy, oprosniki v neurologii i neurokhirurgii* [Scales, tests, questionnaires in neurology and neurosurgery]. M: Antidor, 2004: 155 p.

19. Kadykova AS, Manvelova LS. *Testy i shkaly v neurologii: rukovodstvo dlia vrachei* [Tests and scales in neurology: a guide for physicians]. Ed. Moscow: MEDpress-inform, 2015; 224 p.

20. Kholin AV. *Magnitno-rezonansnaia tomografiia pri zabolevaniakh tsentralnoi nervnoi sistemy* [Magnetic resonance imaging in diseases of the central nervous system]. St. Petersburg, 2007: 256 p.

21. Vakhnina N. Vascular cognitive impairment. *Neurologia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(1):74-79. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-74-79>

22. Voronina TA. The role of hypoxia in the development of stroke and convulsions. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii = Antihypoxants. Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;14(1):63-70. (In Russ.)

23. Usanova A.A. *Farmakologicheskaiia korrektsiia sochetannykh metabolicheskikh narushenii* [Pharmacological correction of combined metabolic disorders]: Abstract of the diss. ... MD. Staraya Kupavna, 2010: 47 p.

24. Fedin AI, Zakharov VV, Tanashyan MM, Chukanova EI, Madzhidova EN, Shchepankevich LA, Ostroumova OD. 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 psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(11):7-16. (In Russ.)

25. Zhuravleva MV, Prokofiev AB, Serebrova SYu, Vasyukova NS, Demchenkova EYu, Arkhipov VV. Efficacy and safety of ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(6):119-124. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120061119>

26. Kataeva NG, Zamoshchina TA, Svetlik MV. Effectiveness and safety of mexidol forte 250 in the sequential therapy in patients with chronic ischemia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(11):59-63. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012011159>

27. Voronina TA. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2009;(6):28-31. (In Russ.)

28. Spasennikov BA. Application of Mexidol in the therapy of cerebral stroke. *NovaInfo.Ru*. 2017;2(58):400- 416. (In Russ.)

29. Seryogin VI, Dronova TV. Application of Mexidol in intensive care for acute severe ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(3-2):85- 87. (In Russ.)

30. Gromova OA, Torshin IYu, Stelmashuk EV, Alexandrova OP, Pronin AV, Gogoleva IV, Haspekov LG. A study of the neuroprotective effect of mexidol on the cell model of glutamate stress. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(12):71-77. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201711712171-77>

31. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Fedotova L.E. Geriatric information analysis of the molecular properties of mexidole. *Neurologia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(4):46-54. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-46-54>

32. Shchulkin AV. Effect of mexidol on the development of the phenomenon of the neuronal excitotoxicity in vitro. *Zhurnal nev-*

фармакология. 2007;70(5):24-26. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2007-70-5-24-26>

36. Головкин В.И., Светликов А.В., Шаповалов А.С., Попова Л.О. Эффективность Мексидола при каротидной энтеректомии у пациентов со стенозирующим церебральным атеросклерозом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(1):51-55

37. 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

38. Гнездилова А.В., Ганшина Т.С., Мирзоян Р.С. ГАМКергический механизм цереброваскулярного эффекта мексидола // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2010;73(10):11-13. doi: 10.30906/0869-2092-2010-73-10-11-13

39. 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;1:33-36

40. 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(2-1):71-74. doi: 10.17116/jnevro20151152171-74

41. 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. doi: 10.17116/jnevro201911909139

rologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2012;112(2):35-39. (In Russ.)

33. Shchulkin AV. A modern concept of antihypoxic and antioxidant effects of mexidol. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(12-2):87-93. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812287>

34. Torshin IYu, Gromova OA, Sardaryan IS, Fedotova LE. A comparative chemoreactome analysis of mexidol. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(1-2):75-83. (In Russ.)

35. Deviatkina TA, Vazhnichaia EM, Oleinik NA. The regulatory effect of Mexidol on the hemoglobin level under acute stress conditions. *Eksperimentalnaia i klinicheskaia farmakologiya = Experimental and clinical pharmacology*. 2007; 70(5):24-26. (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2007-70-5-24-26>

36. Golovkin VI, Svetlikov AV, Shapovalov AS, Popova LO. The efficacy of mexidol in carotid endarterectomy procedure in patients with cerebral atherosclerotic stenosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(1):51-55. (In Russ.)

37. Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV. Chronic cerebrovascular diseases associated with metabolic syndrome: new treatment approaches. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(11):21-26. (In Russ.)

38. Gnezdilova AV, Ganshina TS, Mirzoyan RS. GABA-ergic mechanism of the cerebrovascular effect of Mexidol. *Eksperimentalnaia i klinicheskaia farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2010;73(10):11-13. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2010-73-10-11-13>

39. Smirnova IN, Fedorova TN, Tanashyan MM, Suslina ZA. Clinical efficacy and antioxidant activity of Mexidol in chronic cerebrovascular diseases. *Atmosfera. Nervnye bolezni = Atmosphere. Nervous Diseases*. 2006;1:33-36. (In Russ.)

40. Chukanova EI, Chukanova AS, Mamayeva KhI. The results of the study of the efficacy and safety of mexidol in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(2-1):71-74. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20151152171-74

41. 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 imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(9):39-45. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201911909139

Сведения об авторах:

Абдрахманова Майра Галимжановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, e-mail: Maira_abd@mail.ru,

Касенова Асемгуль Сапаровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, e-mail: kasenova_as@bk.ru,

Шиналиева Карлыгаш Аштархановна – ассистент кафедры неврологии НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, e-mail: Shinalievak@mail.ru,

Тазобекова Гульжан Султангалиевна – ассистент кафедры неврологии НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, e-mail: Gulzhan_tazabekova@mail.ru,

Балтабаева Асель Саматовна – врач-невролог КПП на ПХВ "Многопрофильная областная больница", инсультный центр, г. Петропавловск, e-mail: aselya199393@mail.ru,

Есентаев Алихан Курманбаевич – студент 5 курса, Медицинский факультет, СКУ им. М. Козыбаева, г. Петропавловск, e-mail: esentaev_98@mail.ru.