



Новые возможности профилактики и терапии цереброваскулярных заболеваний

Сосудистые заболевания головного мозга остаются важнейшей медико-социальной проблемой из-за высокой распространенности и тяжелых последствий. Новым возможностям профилактики и терапии цереброваскулярных заболеваний был посвящен симпозиум, организованный в рамках Нейрофорума-2024 (Москва, 27 июня 2024 г.). Как отметила во вступительном слове модератор симпозиума, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель первого неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии» Маринэ Мовсесовна ТАНАШЯН, «предотвращение прогрессирования цереброваскулярных заболеваний и их профилактика являются одними из ключевых задач неврологии. В связи с этим важны поиск новых направлений воздействия на различные звенья патогенеза ишемических повреждений мозга и расширение представлений о механизмах действия известных лекарственных препаратов, например препарата Мексидол». Симпозиум был приурочен к 25-летию юбилею клинического использования этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидол), который был синтезирован в НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН в середине 1980-х гг. Были выявлены и определены его специфические фармакологические эффекты и механизм действия. Мексидол прошел клиническую апробацию в Научном центре неврологии РАМН. В настоящее время российский препарат Мексидол, характеризующийся широким спектром фармакологических эффектов, с успехом применяется при различных неврологических, психических, сердечно-сосудистых и других заболеваниях. Профессор М.М. Танашиян презентовала книгу «Антиоксиданты. От молекулы до лечебной практики», в подготовке и редактировании которой принимала непосредственное участие как исследователь и клиницист, занимающийся проблемами цереброваскулярных заболеваний не одно десятилетие.



Д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН М.М. Танашиян



Д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН Ж.Д. Кобалава

Когнитивные нарушения при сердечной недостаточности: факторы риска, последствия и стратегии лечения

Заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева Медицинского института Российского университета дружбы народов Жанна Давидовна КОБАЛОВА акцентировала

внимание участников симпозиума на ключевых моментах, связанных с развитием когнитивных нарушений при сердечной недостаточности (СН) независимо от фенотипа. Речь прежде всего идет о высокой частоте развития когнитивных нарушений (КН) у больных СН в 25–80%. Нарушение многих когнитивных доменов негативно



отражается на приверженности лечению большинства пациентов с СН. К счастью, подобные нарушения частично обратимы. В целом данная проблема клинически недостаточно изучена: наблюдается смещение акцентов с церебральной гипоперфузии на воспаление и окислительный стресс как наиболее важный механизм развития КН. Когнитивные нарушения служат предикторами тяжелой физической дисфункции и низкого качества жизни, существенно затрудняют внедрение современного стандарта квадротерапии, поскольку ассоциированы с высоким риском нежелательных исходов на фоне фармакотерапии. В связи с этим не вызывает сомнений необходимость скрининга и мониторинга когнитивных функций, а также потребность в специфических эффективных препаратах. Особый интерес представляют результаты пилотного исследования, продемонстрировавшие способность Мексидола при добавлении к стандартной терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) достоверно улучшать когнитивный статус, качество жизни, а также благоприятно влиять на параметры окислительного стресса и воспаления. Согласно рекомендациям Американского общества по сердечной недостаточности (Heart Failure Society of America, HFSA) 2024 г.¹, для легких КН характерны минимальные проявления нарушений когнитивных функций, связанные с трудностями в повседневной де-

ятельности (в отсутствие признаков деменции). Интерес к изучению частоты КН у больных СН неуклонно растет. Так, А.М. Pastva и соавт. (2021) оценивали частоту КН, физической дисфункции и качества жизни у 198 пациентов старше 60 лет, госпитализированных с острой декомпенсацией ХСН. С помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) у 78% участников были выявлены КН. В 72% случаев имели место легкие КН (19–25 баллов по MoCA), в 28% – деменция (< 18 баллов). При этом в диагностическом заключении указывалось наличие КН лишь у 2% пациентов². Важно, что каждый эпизод декомпенсации КН существенно влияет на краткосрочные когнитивные способности пациентов. В исследовании China-PEACE 5p-HF (n = 2307) у 31,4% больных, перенесших эпизод декомпенсации СН, были обнаружены КН, в частности у 23,6% – преходящие и впервые выявленные в динамике, в 14,5% – стойкие. Показано, что КН (Mini-Cog) у пациентов с эпизодом декомпенсации СН связаны с повышенным риском смерти при повторной госпитализации³. Анализу выраженности КН у 134 пациентов старше 70 лет с декомпенсацией СН была посвящена работа Э.Р. Казахмедова (2022). По оценкам, у 43% пациентов имели место легкие КН (23–25 баллов по MoCA), у 57% – умеренные когнитивные расстройства (17–22 баллов). Установлено, что тяжесть КН напрямую корре-

лирует со сниженной фракцией выброса (ФВ) (< 50%): 17–22 баллов по MoCA имели 62% пациентов с ФВ < 50% и только 40% с ФВ ≥ 50%.

Факторами риска развития КН, обусловленных СН, считаются хроническая церебральная гипоперфузия и нарушение кровотока. При СН особое внимание следует уделять артериальной гипотензии, усугубляющей церебральную гипоперфузию. В исследовании R.F. Gottesman и соавт. (2010) продемонстрировано, что гипотония является фактором риска когнитивной дисфункции у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (СНнФВ)⁴.

R. Wurm и соавт. (2024) изучали связь сывороточных маркеров нейродегенерации с тяжестью и исходом СНнФВ. Авторы сделали вывод, что нейродегенерация напрямую связана с прогрессированием СН⁵.

Особый интерес вызывают предполагаемые механизмы взаимодействия сердца и мозга при СН и точки приложения медикаментозной терапии. Многочисленные механизмы СН и КН включают гиперактивность симпатической нервной системы, снижение сердечного выброса, фибрилляцию предсердий и сердечный застой, микроэмболы, ишемию, нарушение в нейрональных белках и нейровоспаление, повышенную проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), нарушенную цереброваскулярную ауторегуля-

¹ Goyal P, Didomenico R.J., Pressler S.J., et al. Cognitive impairment in heart failure: A Heart Failure Society of America Scientific Statement. *J. Card. Fail.* 2024; 30 (3): 488–504.

² Pastva A.M., Hugenschmidt C.E., Kitzman D.W., et al. Cognition, physical function, and quality of life in older patients with acute decompensated heart failure. *J. Card. Fail.* 2021; 27 (3): 286–294.

³ Miao F, Wang B, Zhang L., et al. Distinct associations between postdischarge cognitive change patterns and 1-year outcomes in patients hospitalized for heart failure. 2023; <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2023.01.006>.

⁴ Gottesman R.F., Grega M.A., Bailey M.M., et al. Association between hypotension, low ejection fraction and cognitive performance in cardiac patients. *Behav. Neurol.* 2010; 22 (1–2): 63–71.

⁵ Wurm R., Prausmüller S., Ponleitner M., et al. Serum markers of neurodegeneration are strongly linked to heart failure severity and outcome. *JACC Heart Fail.* 2024; 12 (6): 1073–1085.

⁶ Ye S., Huynh Q., Potter E.L. Cognitive dysfunction in heart failure: pathophysiology and implications for patient management. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2022; 19 (5): 303–315.



цию и церебральную гипоперфузию. Значительную роль играют системное воспаление и окислительный стресс, в связи с чем исследователи активно изучают потенциал антиоксидантов и антигипоксантов⁶.

При выборе лекарственных средств для лечения пациентов с СН предпочтение следует отдавать препаратам с благоприятным профилем влияния на КН. В ряде исследований показано, что бета-блокаторы повышают риск развития сосудистой деменции. Что касается ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2, данные весьма противоречивы^{7,8}.

Серьезной проблемой считается полипрагмазия, особенно у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ). Согласно результатам исследования DELIVER, свыше 90% пациентов с СНсФВ получают пять и более препаратов, около 30% – десять и более лекарственных средств (гиперполипрагмазия). Причем большинство препаратов при полипрагмазии и гиперполипрагмазии не являются сердечно-сосудистыми⁹.

Между полипрагмазией и сохранностью когнитивных и физических возможностей существует взаимосвязь. Полипрагмазия у лиц старше 60 лет связана с более низкими когнитивными и физическими способностями¹⁰.

Сегодня не вызывает сомнений роль окислительного стресса в патогенезе сердечно-сосудистой патологии и инсульта. Воздействие окислительного стресса на головной мозг и миокард при СН во многом схоже. Активные формы кислорода ассоциируются с выраженной электрофизиологической дисфункцией, системной митохондриальной дисфункцией, повышенным отложением бета-амилоида в стенках сосудов, цереброваскулярной дисфункцией, перегрузкой клеток кальцием, сократительной дисфункцией и разрушением ДНК.

Последние годы ученые активно изучают влияние окислительного стресса на прогрессирование СН. Подтверждена взаимосвязь между маркерами окислительного стресса и тяжестью СН, а также неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами преимущественно у лиц с СНсФВ. Это обуславливает необходимость применения нейропротекторов с антиоксидантным действием. Кроме того, назначение препаратов с мультимодальным механизмом действия исключает полипрагмазию.

Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) – препарат, характеризующийся мультимодальным антиоксидантным, антигипоксантным и нейромедиаторным действием¹¹.

В международном многоцентровом исследовании МЕМО отмечались улучшение и нормализация

когнитивных функций у пациентов ($n = 318$; возраст – 40–90 лет) с хронической ишемией головного мозга на фоне парентерального приема Мексидола 500 мг внутривенно капельно в течение 14 дней с переходом на пероральный прием Мексидола ФОРТЕ 250 по одной таблетке три раза в день в течение двух месяцев¹².

Профессор Ж.Д. Кобалава представила результаты собственного рандомизированного исследования в параллельных группах по оценке влияния Мексидола на уровень NT-proBNP, выраженность окислительного стресса, воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и ХСН II–III функционального класса (ФК) по NYHA (New York Heart Association, Нью-Йоркская ассоциация сердца) при последовательном внутривенном и пероральном введении препарата в течение 13 недель на фоне базисной терапии¹³. Показано, что длительная последовательная терапия препаратом Мексидол при добавлении к базисной терапии достоверно снижает концентрацию NT-proBNP, выраженность окислительного стресса у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и ХСН независимо от фенотипа. Препарат продемонстрировал противовоспалительный эффект, существенно снизив уровень С-реактивного

⁷ Yang M., Sun D., Wang Y., et al. Cognitive impairment in heart failure: landscape, challenges, and future directions. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 8: 831734.

⁸ Mone P., Lombardi A., Gambardella J., et al. Empagliflozin improves cognitive impairment in frail older adults with type 2 diabetes and heart failure with preserved ejection fraction. *Diabetes Care.* 2022; 45 (5): 1247–1251.

⁹ Peikert A., Goyal P., Vaduganathan M., et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction according to polypharmacy status. *JACC Heart Fail.* 2023; 11 (10): 1380–1393.

¹⁰ Rawle M.J., Cooper R., Kuh D., Richards M. Associations between polypharmacy and cognitive and physical capability: a British birth cohort study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2018; 66 (5): 916–923.

¹¹ 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.

¹² Федин А.И., Захаров В.В., Танашиян 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 МЕМО). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021; 121 (11): 7–16.

¹³ Шулькин А.В., Казахмедов Э.Р., Галочкин С.А. и др. Эффекты Мексидола у пациентов с ХИМ и ХСН II–III функционального класса. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2020; 13 (5): 427–434.



белка и фактора некроза опухоли альфа у пациентов, получавших базисную терапию в сочетании с Мексидолом¹³.

В открытом рандомизированном исследовании оценивали влияние препарата Мексидол в составе комплексной терапии пациентов

с ХСН II–III ФК по NYHA в течение десяти недель на когнитивный статус. Согласно результатам исследования, у пациентов, получавших Мексидол в дополнение к стандартной терапии, достоверно улучшились когнитивные функции – на 21%¹⁴.

Таким образом, Мексидол при добавлении к стандартной терапии больных ХСН уменьшает проявления окислительного стресса и воспаления, достоверно улучшает когнитивный статус и показатели качества жизни.

Цереброваскулярная патология: актуальные вопросы профилактики и терапии

По словам заслуженного деятеля науки РФ, д.м.н., профессора, заведующей вторым неврологическим отделением ФГБНУ «Научный центр неврологии» Марины Юрьевны МАКСИМОВОЙ, цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) считаются важнейшей медико-социальной проблемой как в нашей стране, так и во многих экономически развитых странах мира, что обусловлено высокой долей этой патологии в структуре заболеваемости и смертности населения, а также значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности. В Российской Федерации эта доля оценивается как 350–400 новых случаев инсульта на 100 тыс. населения в год. Наиболее известными клиническими формами нарушения мозгового кровообращения на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза являются остро развившийся инсульт, часто с двигательными и речевыми нарушениями, и хроническое прогрессирующее течение, нередко с переходом в деменцию. Согласно данным международного проекта по изучению Глобального бремени инсульта (GBD), ежегодно в мире инсульт переносят 15 млн человек, из них 5 млн умирают и 5 млн остаются инвалидами. На долю ишемического инсульта (ИИ) приходится 90% всех случаев инсульта.

Исходя из современных представлений, инсульт следует рассматривать не как событие, а как процесс,

развивающийся во времени и пространстве, с эволюцией очаговой церебральной ишемии от незначительных функциональных до необратимых структурных изменений в ткани мозга. Одним из важнейших феноменов является так называемая ишемическая полутень, или пенумбра. С помощью радиоизотопных методов исследования установлено, что в области тени нейроны гибнут в течение нескольких минут, в области полутени гибель нейронов отсрочена. Концепция ишемической полутени и терапевтического окна по сути стала важнейшим вкладом фундаментальных исследований в клиническую неврологию.

Наиболее показательной в данном аспекте является работа J.L. Saver (2006), в которой с математической точностью определены изменения в ткани мозга в течение первых минут и часов с момента возникновения ишемии. Показано, что в течение часа погибает 120 млн нейронов, 830 млрд синапсов и утрачивается 714 км миелинизированных нервных волокон, мозг стареет на 3,6 года. Это позволило автору сформулировать тезис «time is brain!» («время – мозг!»), который стал своеобразным лозунгом специалистов, в том числе в области системного тромболизиса. Процесс церебральной ишемии инициирует образование активных форм кислорода, что приводит к неуправляемой реакции свободно-радикального окисления липидов, истощению механизмов антиради-



Д.м.н., профессор
М.Ю. Максимова

кальной защиты и в конечном итоге к нарушению целостности клеточных мембран и гибели нейронов. Опасность окислительного стресса объясняется высокой чувствительностью и высокой интенсивностью окислительных процессов в головном мозге. В целом мозг человека, составляющий около 2% общей массы тела, утилизирует более 20% потребляемого кислорода. В реальной клинической практике возможности лечения ИИ нередко рассматриваются под углом терапевтического нигилизма, когда инсульт определяется как неизбежный финал предшествующего общего сосудистого заболевания, а порой и жизни. Существует и противоположная позиция, касающаяся полипрагмазии: больному с инсультом назначаются все доступные лекарственные препараты без учета особенностей течения заболевания. Основные принципы лечения инсульта включают догоспитальный, госпитальный и амбулаторный этапы, предусматривающие быстрое распознавание признаков

¹⁴ Толкачева В.В., Карапетян Л.В., Хуцишвили Н.И. и др. Влияние Мексидола на улучшение когнитивного статуса и параметров качества жизни в составе комплексной терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2023; 16 (4): 362–373.



начала инсульта, его симптомов и предельно раннюю госпитализацию пациента в специализированное неврологическое отделение с блоком интенсивной терапии, где возможно проведение комплекса диагностических мероприятий и патогенетически обоснованного лечения, в том числе хирургического, реабилитационного и вторичной профилактики инсульта.

К первостепенным принципам лечения ИИ относятся неотложная госпитализация, назначение ацетилсалициловой кислоты в первые 48 часов с момента ИИ, проведение системного тромболитика в первые 4,5 часа, механической тромбэктомии в течение первых 6–16 часов ИИ при окклюзии внутренней сонной артерии или проксимального отдела средней мозговой артерии, декомпрессионной гемикраниэктомии для лечения отека мозга при окклюзии средней мозговой артерии в течение первых 48 часов ИИ.

Двумя стратегическими направлениями специфической терапии ИИ являются реперфузия – улучшение кровоснабжения в области ишемии за счет восстановления мозгового кровотока и нейропротекция – предотвращение распространения некроза нейронов и других элементов ткани мозга. В условиях реальной практики решение задач реперфузии и нейропротекции осуществляется параллельно. Однако если реперфузия имеет определенные временные ограничения и зависит от конкретного временного интервала, то нейропротекция подобных ограничений не имеет.

Одним из важных для клинической практики нейропротективных препаратов является Мексидол с мультимодальным механизмом действия. Мексидол повышает содержание и активность ключевых ферментов эндогенной и антиоксидантной системы, прерывает патологическую цепную реакцию образования свободных радикалов, улучшает энергетический обмен, ингибирует перекисное окисление липидов, уменьшает вязкость мембран клеток и повышает их эластичность.

Специалисты Научного центра неврологии оценивали клиническую эффективность длительной непрерывной терапии Мексидолом. В начале лечения пациенты с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения получали Мексидол 500 мг/сут внутривенно капельно в течение десяти дней с последующим переходом на таблетированную форму в дозе 125 мг три раза в сутки в течение восьми недель. Показано, что терапия Мексидолом улучшает самочувствие пациентов, снижает утомляемость, уровни депрессии, эмоциональной лабильности, кохлеовестибулярных расстройств.

При исследовании динамики когнитивных потенциалов P300 на фоне применения Мексидола выявлены уменьшение латентного периода P300 и улучшение параметров амплитуды пика P300. Данные нейропсихологического и нейрофизиологического исследований свидетельствовали о положительном влиянии Мексидола на когнитивные функции больных ИИ.

Биохимической основой действия Мексидола служит его антиоксидантная активность. При исследовании маркеров перекисного окисления липидов в крови у пациентов с ИИ установлено, что на фоне лечения Мексидолом достоверно снижается уровень гидроперекисей и повышается устойчивость липопротеиновых структур к окислению.

Мексидол 500 мг/сут, вводимый внутривенно капельно в течение 21 дня в остром периоде ИИ, положительно влияет на восстановление перфузии, прежде всего в средне-лобном сегменте головного мозга. Кроме того, на 21-й день терапии Мексидолом у части пациентов отмечаются стабилизация области ишемии и уменьшение объема инфаркта мозга.

Результаты исследований позволили сделать следующие выводы:

- Мексидол положительно влияет на клинические проявления при

ИИ, способствуя улучшению общего состояния, уменьшению выраженности астено-невротического синдрома и кохлеовестибулярных нарушений, а также улучшению когнитивных функций;

- одной из важнейших основ терапевтического действия Мексидола является его антиоксидантная активность: препарат существенно уменьшает окислительное повреждение липопротеиновых структур, восстанавливает активность эндогенной антиоксидантной системы;
- применение Мексидола у пациентов с ИИ способствует повышению мозговой перфузии в областях ее снижения;
- в остром периоде ИИ Мексидол способен предупреждать увеличение области ишемии мозга, а в ряде случаев – уменьшать ее.

В настоящее время Мексидол входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2024 г. (распоряжение Правительства РФ от 16 апреля 2024 г. № 2406-р), стандарт скорой медицинской помощи при остром нарушении мозгового кровообращения, стандарт специализированной медицинской помощи больным с инфарктом мозга (ишемическим инсультом). Кроме того, в 2021 г. Мексидол был включен в клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками с самым высоким уровнем убедительности рекомендаций среди нейропротекторов (А) и уровнем достоверности доказательства 2.

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах ЭПИКА изучали эффективность и безопасность длительной последовательной терапии Мексидолом у пациентов в остром и раннем восстановительном периоде полушарного ИИ¹⁵. Пациенты первой группы на фоне



базовой терапии получали терапию Мексидолом 500 мг/сут внутривенно капельно в течение десяти дней с последующим приемом по одной таблетке (125 мг) три раза в сутки в течение восьми недель, пациенты второй группы – плацебо.

На момент окончания лечения в группе Мексидола по сравнению с группой плацебо был выше уровень жизнедеятельности по модифицированной шкале Рэнкина, лучше неврологический статус при тестировании по шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), ниже уровень депрессии (по шкале Бека), выше качество жизни (по опроснику EQ-5D).

В ряде исследований продемонстрирована эффективность Мексидола в восстановительном периоде после инсульта.

Так, включение Мексидола в схему лечения инсульта способствовало повышению уровня бытовой адаптации у подавляющего большинства пациентов и обеспечению самостоятельности у 95% пациентов при проведении гигиенических мероприятий, у 91% – при приеме пищи, у 86% – при одевании. Продemonстрирована эффективность Мексидола в устранении синдромов неглекта и «отталкивания» у пациентов после инсульта¹⁵. Как известно, синдромы неглекта и «отталкивания» в значительной степени снижают эффективность реабилитации и ухудшают реабилитационный прогноз больных. В данном исследовании Мексидол в 1,7 раза снизил частоту синдрома неглекта ($p < 0,001$), особенно такие его проявления, как геминевнимание, угасание и анозогно-

зия, и в 1,3 раза – частоту синдрома «отталкивания» ($p < 0,05$), улучшив состояние устойчивости¹⁶.

В 2024 г. были опубликованы результаты когортного одноцентрового рандомизированного исследования модулирующего эффекта препарата Мексидол в реабилитации пациентов, перенесших острую церебральную недостаточность (ОЦН) вследствие острого нарушения мозгового кровообращения или черепно-мозговой травмы¹⁷. Больные получали Мексидол 500 мг/сут внутривенно капельно в течение десяти дней с последующим переходом на пероральный прием в дозе 250 мг три раза в сутки в течение восьми недель.

Применение Мексидола ассоциировалось со стабилизацией психоэмоционального фона у пациентов в раннем восстановительном периоде ОЦН, что повышало их мотивационную вовлеченность в реабилитационный процесс. При использовании Мексидола также отмечалось более значимое повышение уровня мобильности пациентов к моменту окончания терапии.

Пациентам проводилось исследование перфузионно-метаболического статуса в момент выполнения пробы Шульте, отражающего состояние толерантности к когнитивным нагрузкам. С помощью транскраниальной доплерографии оценивали адаптационные возможности сосудистой системы головного мозга, позволяющие получить информацию о состоянии ауторегуляции мозгового кровотока. Увеличение линейной скорости кровотока при введении Мексидола доказывает его позитивное влияние на усиление

и нормализацию мозгового кровообращения.

Результаты исследования подтвердили благоприятный профиль безопасности Мексидола: в ходе исследования не зарегистрировано нежелательных явлений.

Таким образом, включение Мексидола в базовую реабилитационную программу пациентов, перенесших ОЦН, способствует снижению симптомов тревоги и депрессии, улучшает показатели активности и мобильности пациента. Мексидол оказывает модулирующий эффект в отношении ускорения восстановления толерантности к когнитивным нагрузкам, улучшает результаты двигательной реабилитации в раннем восстановительном периоде у пациентов, перенесших ОЦН¹⁷.

Клиническая эффективность, безопасность и хорошая переносимость Мексидола обуславливают его назначение пациентам с ИИ в остром и восстановительном периодах.

Поскольку лучший клинический эффект Мексидол продемонстрировал при длительном непрерывном использовании, рекомендуется последовательная схема его применения: 10 мл/сут (500 мг/сут) внутривенно в течение 10–14 дней с переходом на таблетированную форму 250 мг три раза в сутки в течение двух месяцев.

В заключение профессор М.Ю. Максимова отметила, что ранняя диагностика нарушений мозгового кровообращения, их профилактика и лечение направлены на предотвращение профессиональной, бытовой и социальной дезадаптации пациентов с ИИ.

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 полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117 (3–2): 55–65.

¹⁶ Ковальчук В.В. Влияние Мексидола на неврологический дефицит, социально-бытовую адаптацию и синдромы неглекта и «отталкивания» у пациентов после инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 12 (2): 52–57.

¹⁷ Белкин А.А., Белкин В.А., Васильченко И.Е., Пинчук Е.А. Результаты когортного одноцентрового рандомизированного исследования модулирующего эффекта препарата Мексидол в реабилитации пациентов, перенесших острую церебральную недостаточность. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2024; 124 (4): 108–117.



Д.м.н. К.В. Антонова

По данным, представленным Ксенией Валентиновной АНТОНОВОЙ, д.м.н., врачом-эндокринологом, ведущим научным сотрудником научно-консультативного отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», среди десяти лидирующих факторов риска инсульта в мире высокий индекс массы тела (ИМТ) занимает третье место (24%) после высокого систолического артериального давления (56%) и неправильного питания (31%). По оценкам, именно высокий ИМТ – самый быстро растущий фактор риска инсульта в период с 1990 по 2019 г.¹⁸ Избыточный вес и ожирение связаны с высокой частотой инсульта как у мужчин, так у женщин¹⁹. Безусловно, артериальная гипертензия остается основным модифицируемым фактором риска инсульта. Существенный вклад в его развитие

Цереброметаболические расстройства

вносят также гиперальдостеронизм, повышающий риск инсульта в 2,5 раза, и гиперкортицизм. С высоким риском ИИ и транзиторной ишемической атаки связан предиабет. В исследовании Y. Pan и соавт. (2019) риск ИИ и его неблагоприятного функционального исхода у лиц с предиабетом был выше, чем у лиц с нормогликемией²⁰. Несомненным фактором риска инсульта является сахарный диабет (СД)²¹. По оценкам, повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 1% ассоциируется с увеличением риска ишемического инсульта на 24%. Клинические исследования показали, что стойкая или транзиторная гипергликемия имеет место у 40–66% пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. Повышение уровня глюкозы в первые часы тромболитической терапии на каждые 0,55 ммоль/л увеличивает вероятность геморрагической трансформации ишемии. Даже у лиц без СД в анамнезе гипергликемия повышает риск смерти^{22–25}. Между тем интенсификация гликемического контроля в целях улучшения исходов инсульта у пациентов в отделениях интенсивной терапии чревата повышением риска развития гипогликемии. Гипогликемия и СД усугубляют проявления церебральной ишемии с вовлечением многих механизмов, включая окислительный стресс, нару-

шение функции лейкоцитов, аномальный ангиогенез, повышение проницаемости ГЭБ, воспалительные реакции. Нейровоспалительные процессы утяжеляют повреждение головного мозга после церебральной ишемии в условиях гипер- и гипогликемии²⁶.

Установлена нелинейная связь между уровнем глюкозы плазмы натощак (ГПН) и риском развития когнитивных расстройств. При уровне ГПН выше 7,75 ммоль/л риск когнитивных нарушений увеличивается более чем на 20%²⁷.

Гипергликемия сопровождается повышением интерстициальной концентрации глюкозы, инсулинорезистентностью, окислительным стрессом, воспалением, митохондриальной дисфункцией, повышением содержания конечных продуктов гликирования. Повышенная воспалительная активность микроглии и астроцитов усиливает местное воспаление. Диабетическая микроангиопатия (разрушение ГЭБ) способствует поступлению периферических молекул в паренхиму гиппокампа, включая некоторые провоспалительные цитокины и конечные продукты гликирования. В нейронах подобные изменения приводят к снижению экспрессии ГЛЮТ4 и ГЛЮТ3, уменьшению транслокации ГЛЮТ4. Это сопровождается снижением клеточной

¹⁸ Feigin V.L., Brainin M., Norrving B., et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int. J. Stroke*. 2022; 17 (1): 18–29.

¹⁹ Yamamoto R., Tomi R., Shinzawa M., et al. Associations of skipping breakfast, lunch, and dinner with weight gain and overweight/obesity in university students: a retrospective cohort study. *Nutrients*. 2021; 13 (1): 271.

²⁰ Pan Y., Chen W., Wang Y. Prediabetes and outcome of ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2019; 28 (3): 683–692.

²¹ Mosenson O., Cheng A.Y., Rabinstein A.A., Sacco S. Diabetes and stroke: what are the connections? *J. Stroke*. 2023; 25 (1): 26–38.

²² Allport L.E., Baird T.A., Davis S.M. Hyperglycaemia and the ischaemic brain: continuous glucose monitoring and implications for therapy. *Curr. Diabetes Rev.* 2008; 4 (3): 245–257.

²³ Lau L.H., Lew J., Borschmann K., et al. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: a meta-analysis and literature review. *J. Diabetes Investig.* 2019; 10 (3): 780–792.

²⁴ Southerland A.M., Mayer S.A., Chiota-McCollum N.A., et al. Glucose control and risk of symptomatic intracerebral hemorrhage following thrombolysis for acute ischemic stroke: a SHINE trial analysis. *Neurology*. 2024; 102 (9): e209323.

²⁵ Hyvärinen M., Qiao Q., Tuomilehto J., et al. Hyperglycemia and stroke mortality: comparison between fasting and 2-h glucose criteria. *Diabetes Care*. 2009; 32 (2): 348–354.

²⁶ Shukla V., Shakya A.K., Perez-Pinzon M.A., Dave K.R. Cerebral ischemic damage in diabetes: an inflammatory perspective. *J. Neuroinflammation*. 2017; 14 (1): 21.

²⁷ Xue M., Xu W., Ou Y.N., et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res. Rev.* 2019; 55: 100944.

МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат



МЕКСИДОЛ® ФОРТЕ 250 БЕРЕЖНАЯ РЕСТАВРАЦИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

Оригинальный (референтный) препарат¹

Мультимодальность клинических эффектов²⁻³:

- Ноотропное, антиамнестическое действие (улучшение памяти и внимания)
- Противотревожное действие
- Вегетостабилизирующее действие

Препарат выбора среди неврологов и терапевтов⁴

Высокая эффективность у пациентов с ЦВЗ*, доказанная в РКИ⁶⁻⁷**

Высокий профиль безопасности, доказанный в РКИ⁶⁻⁷**

Присутствие в Клинических рекомендациях и Стандартах оказания медицинской помощи пациентам с ЦВЗ*⁸

Мексидол®. Опыт клинического применения более 25 лет*⁵

*ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания **РКИ – рандомизированные клинические исследования

¹Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010, письмо №7375 ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 08.05.2018, письмо №8795 ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 30.05.2018, письмо №7358 ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 07.04.2020. ²Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг ЛП №(000066)-(PI-RU)-030620; Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол® раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл ЛП №(000107)-(PI-RU)-291220; Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг ЛП №(000086)-(PI-RU)-301020. ³Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии. 2012;12:86-90. ⁴Ipsos, PIndex «Мониторинг назначений ЛП», 2 кв. 2020, назначения неврологов и терапевтов/ВОПов препаратов группы нейрорепротекторов. ⁵Приказ МЗ РФ «О разрешении медицинского применения» N432 от 31.12.1996. ⁶Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В. с соавт. 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 восстановительных периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). Журнал неврологии и психиатрии. 2017;3(2):55-65. ⁷Федин 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 (исследование MEMO). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(11):7-16. ⁸Министерство здравоохранения Российской Федерации: <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211117>. <https://cr.minzdrav.gov.ru/> и <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/stranitsa-983/2-standarty-spetsializirovannoy-meditsinskoj-pomoschi> на дату обращения 24.04.2024.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.
ООО «ВекторФарм», 109544, Москва, Бульвар Энтузиастов, д. 2, этаж 16, комната 31, тел: +7 (495) 626-47-50.
Реклама

ООО «ВЕКТОРФАРМ»
дистрибьютор лекарственных препаратов
ООО «НПК «ФАРМАСОФТ»
ФАРМАСОФТ



продукции и метаболизма глюкозы. Нейрональная цитогликопения запускает клеточные изменения, которые приводят к нейродегенерации и КН²⁸. Инсулиновый рецептор является ключевым белком, отвечающим за долготелетие стволовых клеток головного мозга. Эффекты инсулина включают активацию сигнальных путей и регуляцию связывания ацетилхолина с его рецепторами, модуляцию гнозиса, нейротрансмиссии и нейрогенеза²⁹.

Связь ИМТ с риском КН и деменции в популяции лиц среднего и пожилого возраста различна. Показано, что в группе пациентов в возрасте 45–65 лет как недостаточная, так и избыточная масса тела повышает риск КН и деменции. В то же время в группе пациентов старше 65 лет негативное влияние оказывает только недостаточная масса тела³⁰.

Согласно метаанализу 11 рандомизированных клинических исследований, у больных СД 2-го типа интенсификация мер гликемического контроля связана со снижением риска нефатального инфаркта миокарда и некоторых микрососудистых исходов³¹. Но интенсификация антигипергликемической терапии в остром периоде инсульта не приводит к значимому улучшению прогноза.

Безусловно, метаболический синдром неблагоприятно влияет на развитие ЦВЗ. На фоне метаболических расстройств увеличивается риск нарушений мозгового кровообращения, в том числе клинической манифестации асимптомного стеноза, происходят ускорение атеросклеротического поражения церебральных сосудов, нарастание протромбогенного состо-

яния крови и сосудистой стенки. Плохой гликемический контроль связан с менее благоприятным исходом инсульта. Традиционная терапия не позволяет решить проблему инсульта, поэтому профилактика инсульта и КН требует инновационного подхода³².

Особый интерес в данном аспекте представляют результаты исследования ЭПИКА по оценке эффективности Мексидола в остром и раннем восстановительном периодах полусферного ИИ в субпопуляции пациентов с СД. Применение Мексидола способствовало более выраженной положительной динамике разрешения неврологической симптоматики: на момент окончания терапии неврологический дефицит был достоверно ниже ($p = 0,083$) у пациентов с СД в группе Мексидола по сравнению с группой плацебо при тестировании по шкале NIHSS. В группе Мексидола по сравнению с группой плацебо отмечалось статистически более выраженное уменьшение средних значений при оценке по модифицированной шкале Рэнкина и когнитивно-аффективной субшкалы шкалы депрессии Бека¹⁷. Полученные результаты обусловлены антиоксидантным и антигипоксантным эффектами Мексидола. Докладчик подчеркнула, что длительное применение Мексидола благоприятно воздействует на показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и липидного спектра у пациентов, перенесших ИИ на фоне СД 2-го типа, что важно в плане вторичной профилактики³³.

Терапия препаратом Мексидол у пациентов с ЦВЗ на фоне метаболического синдрома и СД 2-го типа

способствует регрессу вестибулярно-мозжечковых и астено-эмоциональных проявлений, утомляемости, нарушений сна и памяти. Кроме того, такое лечение ассоциируется с четким положительным эффектом в отношении основных биохимических проявлений метаболического синдрома: инсулинорезистентности, нарушений углеводного и липидного обмена. Отмечается тенденция к улучшению углеводного обмена у 66% пациентов. Таким образом, использование препарата Мексидол у больных ЦВЗ на фоне метаболического синдрома и СД 2-го типа не только приводит к улучшению их клинического состояния, но и способствует нормализации углеводного обмена без увеличения дозы сахароснижающих препаратов³⁴.

Мультимодальный механизм действия Мексидола обусловлен его антиоксидантным, антигипоксантным и мембраностабилизирующим эффектами, благодаря которым осуществляются коррекция эндотелиальной дисфункции, повышение чувствительности к инсулину, положительное влияние на показатели тромбоцитарного гемостаза, а также на проапоптотические маркеры в отсутствие негативного влияния на функцию почек. Не случайно среди мер первичной и вторичной профилактики, связанных с метаболическими рисками, наряду с модификацией образа жизни, поддержанием целевых значений гликемического контроля, артериального давления и липидов, инновационной терапией СД предусмотрена мультимодальная терапия сосудистых церебральных расстройств. *

²⁸ Yonamine C.Y., Michalani M.L.E., Moreira R.J., Machado U.F. Glucose transport and utilization in the hippocampus: from neurophysiology to diabetes-related development of dementia. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (22): 16480.

²⁹ Chidambaram S., Velloso F.J., Rothbard D.E., et al. Subventricular zone adult mouse neural stem cells require insulin receptor for self-renewal. *Stem. Cell Reports.* 2022; 17 (6): 1411–1427.

³⁰ Qu Y., Hu H.Y., Ou Y.N., et al. Association of body mass index with risk of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2020; 115: 189–198.

³¹ Kunutsor S.K., Balasubramanian V.G., Zaccardi F., et al. Glycaemic control and macrovascular and microvascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of trials investigating intensive glucose-lowering strategies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2024; 26 (6): 2069–2081.

³² Танащян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В., Шабалина А.А. Решенные и нерешенные вопросы цереброваскулярной патологии при сахарном диабете. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021; 15 (8): 5–14.

³³ 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; 2: 42–45.

³⁴ Танащян 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.