РОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО ТЕРАПЕВТОВ

РНМОТ

ТЕРАПИЯ

THERAPY

WWW.RNMOT.RU WWW.THERAPY-JOURNAL.RU

«МЕКСИДОЛ®: 20 ЛЕТ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ»

III НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ОЛИМПИАДА – ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ:

- обобщение опыта клинического применения и научных исследований препарата Мексидол®;
- определение перспективных направлений использования препарата Мексидол® в различных областях медицины;
- поддержка ученых и врачей, проводящих научные исследования по применению препарата Мексидол® в клинической практике;
- выявление новых направлений для экспериментальных, фундаментальных доклинических исследований в области изучения влияния оксидантного стресса на основные патофизиологические процессы в организме.

МЕКСИДОЛ® В КЛИНИКЕ И ЭКСПЕРИМЕНТЕ

bionika media

2019

III НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ОЛИМПИАДА «МЕКСИДОЛ®: 20 ЛЕТ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ»

Экспертный совет научно-практической Олимпиады

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА:
Арутюнов Г.П., д.м.н., проф., вице-президент РНМОТ, заведующий кафедрой внутренних болезней и общей физиотерапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заслуженный врач РФ, член-корр. РАН.

ЧЛЕНЫ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА:
Баранцевич Е.Р., д.м.н., проф., заведующий кафедрой неврологии и мануальной медицины Первого СПбГМУ им. И.П. Павлова, главный невролог Северо-Западного федерального округа РФ;
Бойцов С.А., д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, главный терапевт Центрального федерального округа;
Воронина Т.А., д.м.н., проф.,заведующая лабораторией психофармакологии НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАН;
Гордеев И.Г., д.м.н., проф., заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1 РНИМУ им. Н.И. Пирогова;
Гусев Е.И., проф., академик РАН, председатель Всероссийского общества неврологов, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова;
Егоров Е.А., д.м.н., проф., заведующий кафедрой глазных болезней лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный офтальмолог Медицинского центра Управления делами Президента РФ;
Иванова Г.Е., главный специалист по медицинской реабилитации Минздрава РФ, д.м.н., проф., кафедры реабилитации и спортивной медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова;
Мартынов М.Ю., д.м.н., проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова;
Михайлов А.А., д.м.н., проф. кафедры амбулаторно-поликлинической помощи института усовершенствования врачей ФКУ «Медицинский учебно-клинический научный центр им. П.В. Мандрыка Министерства обороны РФ», член Президиума РНМОТ;
Ребров А.П., д.м.н., проф., заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, полномочный представитель РНМОТ в ПФО;
Сайфутдинов Р.И., д.м.н., проф, заведующий кафедрой факультетской терапии и эндокринологии ОрГМА, полномочный представитель РНМОТ в УФО;
Сиволап Ю.П., д.м.н., проф. кафедры психиатрии и наркологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова;
Стаховская Л.В., д.м.н., проф. кафедры фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии МБФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, директор НИИ Цереброваскулярной патологии и инсульта РНИМУ им. Н.И. Пирогова;
Терентьев В.П., д.м.н., проф., главный терапевт ЮФО, заведующий кафедрой внутренних болезней с основами физиотерапии №1 РостГМУ, полномочный представитель РНМОТ в ЮФО;
Тюрин В.П., д.м.н., проф., руководитель клиники внутренних болезней, главный терапевт Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, заместитель заведующего кафедрой внутренних болезней ИУВ НМХЦ им.Н.И. Пирогова;
Федин А.И., д.м.н., проф., заведующий кафедрой неврологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова;
Федосеев Г.Б., д.м.н., член-корр. РАН, проф. кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого Первого СПбГМУ им. И.П. Павлова, главный терапевт Северо-Западного Федерального округа, полномочный представитель РНМОТ в СЗФО;
Ягода А.В., д.м.н., проф., заведующий кафедрой госпитальной терапии СтГМУ, полномочный представитель РНМОТ в Северо-Кавказском федеральном округе;
Якушин С.С., д.м.н., проф., заведующий кафедрой госпитальной терапии РязГМУ им. И.П. Павлова, полномочный представитель РНМОТ в ЦФО.

МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат

МЕКСИДОЛ® ФОРТЕ 250

УНИКАЛЬНАЯ ДВОЙНАЯ ДОЗИРОВКА ДЛЯ ИЗЯЩНЫХ РЕШЕНИЙ [1]

- Референтный (оригинальный) препарат [2]
- Противоишемическое действие, антигипоксантный, антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффекты [3, 4, 5]
- Инъекционная и таблетированная лекарственные формы для проведения последовательной терапии в целях максимального раскрытия потенциала препарата [6, 7, 8, 9]

[10] ПОБЕДИТЕЛЬ ПРЕМИИ Russian Pharma Awards

[11] МОЛЕКУЛА ЖИЗНИ IN MOLECULO VITAE ЛАУРЕАТ 2016

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол ФОРТЕ 250, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг ЛП-004831 от 26.04.2018 г., дата переоформления от 24.01.2019 г. , Инструкции по медицинскому применению препаратов с группировочным наименованием: этилметилгидроксипиридина сукцинат в лекарственной форме для приема per os. Источник информации: Государственный реестр лекарственных средств, www.grls.rosminzdrav.ru, на 26.11.2018 г. 2. Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», от 12 апреля 2010 г; письмо №8795 ФГБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения РФ от 30.05.2018 г., письмо №7375 ФГБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения РФ от 08.05.2018 г. 3. Погорелый В.Е., Арльт А.В., Гаевый М.Д. с соавт. Экспериментальная и клиническая фармакология, 1999, Том 62, №5, стр. 15-17. 4. Нечипуренко Н.Н., Василевская Н.А. с соавт. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006, Приложение 1. 5. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2012; 12: с. 86-90. 6. Стаховская 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 инсультах (ЭПИКА). Журнал неврологии и психиатрии, 2017; 3 (2):55-64. 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол®, раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл Р N002161/01 от 14.03.2008 г., дата переоформления от 22.01.2019 г. 8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг ЛСР-002063/07 от 09.08.2007 г., дата переоформления 08.12.2015 г. 9. Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Долгова Н.А. Оптимизация липидснижающей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2016; 2: с.42-45. 10. Награда Russian Pharma Awards 2014 за достижения в области фармации. 1 место в номинации «Препарат выбора при лечении ишемических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга». 11. Премия Молекула жизни® за достижения в области фармацевтики в номинации Препарат года, 2016 г. Учредитель премии: Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ).

Рег. №: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг - ЛП-004831 от 26.04.2018 г., дата переоформления от 24.01.2019 г.
Рег. №: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг - ЛСР-002063/07 от 09.08.2007 г., дата переоформления 08.12.2015 г.
Рег. №: раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл - Р N002161/01 от 14.03.2008 г., дата переоформления от 22.01.2019 г.
Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.
ООО «Векторфарм», 109544, Москва, Бульвар Энтузиастов дом 2, этаж 16, комната 31, тел: +7 (495) 626-47-50.

Реклама

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

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Вы держите в руках сборник статей, основная цель которого – обобщить многолетний опыт клинического применения препарата Мексидол® в различных областях медицины и представить результаты исследования ученых и врачей из разных уголков нашей страны. В издании опубликовано, более 120 работ, авторы которых представляют 35 городов Российской Федерации. В них показано многоплановое действие препарата и приведен клинический анализ его эффективности. РНМОТ всегда поддерживает подобные начинания. Благодарим всех участников Олимпиады за участие и публикуем их работы на страницах данного издания.

Как и 20 лет назад, Мексидол® в настоящее время крайне востребован медицинским сообществом, а благодаря многообразию клинических эффектов он с успехом находит применение во многих областях медицины. Яркое тому подтверждение – 12 разделов данного издания, которые подтверждают востребованность препарата в кардиологии, неврологии, психиатрии и наркологии, токсикологии, нефрологии и многих других направлениях терапии.

Мексидол® за долгие годы клинического применения завоевал признание врачей и пациентов и был неоднократно удостоен престижных премий в области медицины:

- премии Правительства РФ «За создание и внедрение в медицинскую практику антиоксидантных препаратов для лечения и профилактики цереброваскулярных болезней» (постановление Правительства РФ от 18.02.2003 №112 «О присуждении премий Правительства Российской Федерации 2002 года в области науки и техники») (2003 г.);
- Russian Pharma Awards-2014 за достижение в области фармации, номинация «Препарат выбора при лечении ишемических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга» (2014 г.);
- премии «Молекула жизни», учрежденная Российским научным медицинским обществом терапевтов (РНМОТ) (2016 г.).

Полагаю, что препарат Мексидол® ждут новые открытия, ведь там, где в основе лежит наука, всегда найдется место новым возможностям!

А.И. Мартынов,
академик РАН, д.м.н., профессор,
президент РНМОТ

Победители III научно-практической Олимпиады

«МЕКСИДОЛ®: 20 ЛЕТ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ»В РАЗЛИЧНЫХ НОМИНАЦИЯХ:

«ЛУЧШАЯ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ РАБОТА ПО ПРЕПАРАТУ МЕКСИДОЛ®»

МЕСТО	АВТОР	ГОРОД	ГДЕ ОПУБЛИКОВАНО/ПЛАНИРУЕТСЯ К ПУБЛИКАЦИИ
1	Годунова Альфия Робертовна	Набережные Челны	«Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова», №2,2018, стр. 27-30
2	Плотников Денис Маркович	Томск	«Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова», Инсульт №2, 2019
2	Малишевская Татьяна Николаевна	Тюмень	Планируется к публикации в журнале «Вестник офтальмологии»
3	Болотова Елена Валентиновна	Краснодар	«Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова», 4, 2018, стр. 61-64
3	Сергеева Елена Николаевна	Тверь	Планируется к публикации в издании «Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова», №9, 2019

«ЛУЧШАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ РАБОТА, ОБОБЩАЮЩАЯ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ®»

МЕСТО	АВТОР	ГОРОД	ГДЕ ОПУБЛИКОВАНО/ПЛАНИРУЕТСЯ К ПУБЛИКАЦИИ
1	Кнни Кристина Сергеевна	Казань	Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018; 10(3):86–90
2	Дума Светлана Николаевна	Новосибирск	Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):55–59
2	Дьяконова Елена Николаевна	Иваново	«Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова» №8,2018, стр. 47-55
3	Мартемьянова Елена Григорьевна	Екатеринбург	Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018, 17(2), стр. 51-56
3	Ястребцова Ирина Петровна	Иваново	Врач. – 2018; 29 (12): 30–32.

«ЛУЧШАЯ НАУЧНАЯ ИЛИ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ РАБОТА МОЛОДЫХ ТЕРАПЕВТОВ, ПОСВЯЩЕННАЯ ИССЛЕДОВАНИЯМ И ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ®»

МЕСТО	АВТОР	ГОРОД	ГДЕ ОПУБЛИКОВАНО/ПЛАНИРУЕТСЯ К ПУБЛИКАЦИИ
1	Ильина Анастасия Семеновна	Нижний Новгород	Планируется к публикации в журнале «Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия»
2	Кулай Никита Сергеевич	Санкт-Петербург	«Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова», №3, 2018, Выпуск 2, «Инсульт», стр. 69-72
2	Коротыш Мария Анатольевна	Павлово	Планируется к публикации в журнале «Неврология. Нейропсихиатрия.Психосоматика».
3	Глазкова Ольга Владимировна	Новосибирск	Планируется к публикации в журнале «Кардиоваскулярная терапия и профилактика»
3	Синицына Ксения Владимировна	Иваново	Планируется к публикации в издании «Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова»

«ЛУЧШЕЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ, ФУНДАМЕНТАЛЬНОЕ ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ»

МЕСТО	АВТОР	ГОРОД	ГДЕ ОПУБЛИКОВАНО/ПЛАНИРУЕТСЯ К ПУБЛИКАЦИИ
1	Степанова Элеонора Федоровна	Пятигорск	«Разработка и регистрация лекарственных средств» № 4(25) 2018
2	Замощина Татьяна Алексеевна	Томск	«Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова» №11, 2018 ,стр.82-86
2	Капица Инга Геннадиевна	Москва	Планируется к публикации в журнале «Фармакокинетика и фармакодинамика»
3	Радько Степан Владимирович	Санкт-Петербург	Планируется к публикации в журнале «Фармакокинетика и фармакодинамика»
3	Полозова Элла Юрьевна	Саранск	«Хирургия», №4, 2018 , стр. 71-76

МЕКСИДОЛ® В НЕВРОЛОГИИ

Абрамова В.Н.
Клинические эффекты препарата Мексидол® у пациентов с хронической ишемий головного мозга старше 75 лет **16**

Амосова А–Г.Л.
Применение препарата Мексидол® при синдроме позвоночной артерии **20**

Андреев В.В.
Эффективность применения препарата Мексидол® для коррекции послеоперационных мозговых дисфункций у пациентов с онкологической патологией **22**

Антипенко Е.А., Комшина К.С., Чудакова И.В., Дерюгина А.В.
Опыт применения препарата Мексидол® в комплексном лечении сосудистой деменции **28**

Антошина Л.М.
Опыт применения препарата Мексидол® в первичном звене здравоохранения при неврологических заболеваниях **33**

Бабайцева Д.В.
Использование препарата Мексидол® в лечении хронический ишемии мозга II степени с астеноневротическим синдромом **41**

Барсуков А.М.
Сравнение клинической эффективности препаратов Мексидол® и Этоксидол® при лечении хронической ишемии мозга **44**

Бондаренко С.П.
Антиоксидантная терапия хронической ишемии головного мозга **48**

Бояркин А.К.
Применение препарата Мексидол® у пациентов с мононейропатией малоберцового нерва **52**

Брагина Т.П.
Применение препарата Мексидол® у пациентов в состоянии выздоровления после химиотерапии **54**

Варганова А.С.
Эффективность и переносимость препарата Мексидол® у пациентов с закрытой черепно-мозговой травмой при сотрясении головного мозга **57**

Васильев Ю.Н., Бендер Т.Б., Ступина Н.П.
Оценка эффективности антиоксидантной терапии у больных с немоторными проявлениями болезни Паркинсона **59**

Верижникова Е.В., Дорошенко Л.М.
Фармакоэкономические аспекты применения препарата Мексидол® в интенсивной терапии больных в критическом состоянии **62**

Виноградова О.В., Гусева Е.Е.
Анализ использования препарата Мексидол® и динамика неврологического дефицита у пациентов с сосудистыми нейрокогнитивными нарушениями **67**

Виноградова О.В., Гусева Е.Е.
Анализ применения препарата Мексидол® у пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией **72**

Вознюк И.А., Кашаева Э.Р., Тетерина О.А.
Эффективность препарата Мексидол® в составе комплексной терапии ишемических инсультов у пациентов с речевым и двигательным дефицитом **78**

Волков Ю.В., Ахметова Г.И., Ахметзянов Н.М., Кленков А.К., Лушавин О.Ю., Вахитова А.Р., Акишин Л.Ю., Исхакова А.Д.
Эффективность препарата Мексидол® при хронической ишемии головного мозга **81**

Вышлова И.А., Карпов С.М.
Комплексная терапия болевых синдромов в нижней части спины с использованием препарата Мексидол® **83**

Гайбарян А.А.
К вопросу о нейрометаболической терапии и реабилитации у пациентов с ишемическим инсультом на поликлиническом этапе **86**

Грибова Н.П., Кореневская И.А.
Мексидол® как универсальный модулятор ГАМК-ергической активности на уровне головного мозга: электронейромиографический анализ параметров экстероцептивной супрессии **88**

Гришина С.Л.
Применение препарата Мексидол® с целью нейропротекции у коморбидного пациента **91**

Дадашова Н.Ф.
Применение препарата Мексидол® в терапии цереброваскулярной патологии с сопутствующей артериальной гипертензией **94**

Добразова О.П., Добразова Д.А.
Мексидол® в терапии когнитивных расстройств у подростков с астеническим синдромом **97**

Жарова Н.Н.
Применение препарата Мексидол® в лечении головной боли напряжения **101**

Жукова И.А., Никитина М.А., Жукова Н.Г.
Комплексная терапия болезни Паркинсона с применением препарата – производного 3-оксипиридина **105**

Иванова Е.В.
Опыт применения препарата Мексидол® в комплексной терапии болевых синдромов у больных рассеянным склерозом **110**

Игнатова А.В.
Опыт применения препарата Мексидол® в лечении посткоммоционного синдрома у лиц молодого и среднего возраста в амбулаторных условиях **114**

Игнатова Т.В.
Эффективность препарата Мексидол® при когнитивных нарушениях в сочетании с психопатологическими состояниями на фоне хронической ишемии мозга в пожилом возрасте **119**

Ильющенков П.А., Голованова Е.Д., Афанасенкова Т.Е., Шпаков А.В.
Влияние препарата Мексидол® на когнитивные функции, выявляемость тревожно-депрессивных расстройств и адаптационные возможности организма в условиях коморбидности **128**

Капустина Т.В., Липатова Л.В.
Опыт применения неферментативного антиоксиданта Мексидол® у больных эпилепсией **133**

Катаева Н.Г., Короткова Е.И., Воронова О.А.
Определение суммарной активности антиоксидантов в сыворотке крови при неврологических заболеваниях на фоне лечения препаратом Мексидол® **139**

Качетова Е.Н.
Опыт применения препарата Мексидол® в лечении хронической головной боли напряжения **143**

Кирилин Е.Ю., Коротин А.А., Мерзляков Д.Э., Авдейчев А.А., Фокина С.А., Котосова Е.А.
Опыт применения препарата Мексидол® при ишемическом инсульте в условиях первичного сосудистого отделения **146**

Киряков Б.Н., Майоров А.Ю.
Опыт непрерывной инфузии препарата Мексидол® в острейшем периоде инфаркта мозга **149**

Князева К.В.
Эффективность препарата Мексидол® при лечении когнитивных расстройств легкой и средней степени у пациентов с хронической ишемией головного мозга позднего зрелого возраста, продолжающих трудовую деятельность **152**

Князькина Ю.А.
Влияние препарата Мексидол® на когнитивные расстройства, аффективные нарушения и астенический синдром при болезни Паркинсона **156**

Коломытцева С.А.
Мексидол® в качестве дополнительной терапии первичной головной боли у женщин **161**

Коротаева О.В., Ермаченко Н.Е.
Влияние препарата Мексидол® на восстановление речи у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в периоде ранней реабилитации **164**

Красильников М.Н.
Оценка роли использования препарата Мексидол® в профилактике когнитивных нарушений при наркозе в периоперационом периоде **169**

Курушина О.В., Барулин А.Е., Агаркова О.И.
Современные тенденции лечения миопатий различного генеза **173**

Лагутина Н.Ю.
Эффективность применения Мексидола® у пациентов с ишемическим инсультом: обзор литературы за период 2012–2017 гг. **176**

Лик Н.А.
Использование препарата Мексидол® у пациентов с хронической ишемией мозга и гипертонической болезнью **184**

Листопадова М.В.
Возможности нивелирования нежелательных явлений терапии системными глюкокортикоидами у больных саркоидозом при помощи препарата Мексидол® **186**

Лисутина О.А., Ефанова Л.А., Усалева Т.А., Панченко О.А., Зайцев В.Д., Бадалова Н.Э
Динамика неврологических показателей на фоне проведения системной тромболитической и нейропротективной терапии препаратом Мексидол® **189**

Лихачева Е.Б., Мещерякова Ю.Б.
Диагностика и вторичная профилактика постинсультных осложнений у пациентов с афазиями **191**

Масюк А.И.
Сравнительная клиническая и фармакоэкономическая характеристика препаратов Мексидол® и Адаптол в терапии тревожных расстройств **199**

Медведева Ю.И.
Влияние препарата Мексидол® на пиктополиграфические показатели в комплексной терапии расстройств депрессивного спектра **202**

Микаелян А.А., Иванова Н.В.
Эффективность препарата Мексидол® у больных, получивших черепно-мозговую травму при участии в боевых действиях **203**

Михайлова С.А.
Нейропротекция при артериальной гипертензии и транзиторной ишемической атаке **214**

Назарко Т.Г.
Оценка клинической эффективности, вазоактивного и метаболического эффектов препарата Мексидол® у пациентов с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения **216**

Никитина М.В., Лазарева Т.В.
Опыт применения препарата Мексидол® у лиц пожилого и старческого возраста при хронической ишемии мозга **223**

Новикова Л.Б., Шарапова К.М., Шарафутдинова Л.Р.
Применение препарата Мексидол® в острейшем и остром периодах ишемического инсульта **226**

Перминова С.К.
Динамика неврологического статуса у пациентов с ишемическим инсультом в системе задней циркуляции на фоне парентерального применения препарата Мексидол® **230**

Першина С.А.
Клиническое применение препарата Мексидол® в лечении сотрясений головного мозга **235**

Пикулина Т.Ю.
Применение препарата Мексидол® в терапии астеноневротического синдрома **239**

Полтавская Т.С.
Оценка эффективности ранней реабилитации в рамках комбинированной терапии с препаратом Мексидол® в восстановлении когнитивных функций у больных инсультом в восстановительном периоде **241**

Прокофьева Ю.В., Старостина Г.Х.
Опыт применения препарата Мексидол® в ранний восстановительный период инсульта **245**

Раменская Т.Е.
Использование препарата Мексидол® в амбулаторной практике у пациентов с хронической ишемией мозга и артериальной гипертензией **248**

Ростовщиков В.В.
Оценка эффективности препарата Мексидол® в лечении постабстинентных астенических и когнитивных расстройств у больных с алкогольной зависимостью **252**

Рыбакова Л.В., Удалова Я.Ю., Шаяхметова Э.С., Будаков Н.В.
Опыт применения препарата Мексидол® при периферическом головокружении **258**

Саковец Т.Г.
Эффективность препарата Мексидол® в лечении нейропатий различной этиологии **261**

Сафронова М.Н., Коваленко А.В., Мизюркина О.А.
Оксидантная терапия и нарушения речи **267**

Сафуанова З.Э.
Нейропротективные свойства препарата Мексидол® в комплексном лечении геморрагической лихорадки с почечным синдромом с сопутствующим синдромом вегетососудистой дистонии у работников железнодорожного транспорта **272**

Саховская Е.А., Саховский П.И.
Эффективность использования препарата Мексидол® в комплексной терапии у лиц пожилого возраста при головокружениях системного характера **273**

Собина Т.Н.
Эффективность и безопасность применения препарата Мексидол® для лечения хронической ишемии мозга в поликлинической практике **277**

Соколова В.Ю.
Применение препарата Мексидол® при легких черепно-мозговых травмах у пациентов с ограничением трудоспособности **282**

Спиряхина О.В.
Опыт применения препарата Мексидол® в комплексной терапии больных с судорожным синдромом абстинентного генеза **284**

Труханова И.Г., Поляков И.А.
Обоснование применения препарата Мексидол® при пароксизмальных состояниях на догоспитальном этапе **288**

Феоктистова М.В.
Оценка эффективности препарата Мексидол® при астеническом синдроме у пациентов с онкологическими заболеваниями **294**

Хисамиева Р.М.
Влияние препарата Мексидол® на физическую активность пациентов с дорсопатиями, цервикокраниалгиями мышечно-тонической формы на фоне шейного остеохондроза **298**

Цыган Н.В., Янишевский С.Н., Голохвастов С.Ю., Коломенцев С.В., Андреев Р.В., Яковлева В.А., Карпова О.С., Вознюк И.А., Одинак М.М., Литвиненко И.В.
Ишемический мозговой инсульт: современные возможности оптимизации реперфузионной терапии **302**

Череващенко И.А.
Опыт применения препарата Мексидол® в реабилитации больных остеохондрозом позвоночника **309**

Чесноков В.Н.
Нейропротекция при хронической ишемии головного мозга: сравнительная характеристика влияния препарата Мексидол® на вестибулярные расстройства, когнитивные нарушения и диссоциацию рефлексов **315**

Чичановская Л.В., Бахарева О.Н.
Применение препарата Мексидол® у больных в раннем восстановительном периоде острых нарушений мозгового кровообращения на фоне активных лечебных мероприятий второго этапа реабилитации **318**

Чухловина М.Л.
Особенности диагностики и лечения ишемического инсульта у лиц молодого возраста на фоне дисплазии соединительной ткани **325**

Шаповалов Д.Л., Полозова Т.М.
Возможности применения препарата Мексидол® в комплексной терапии болезни Альцгеймера и сосудистой деменции **329**

Шишлов П.Е.
Оценка эффективности использования препарата Мексидол® у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадии **336**

Шохина Ю.Ю.
Сравнительный анализ роли препарата Мексидол® в терапии когнитивных нарушений различной сосудистой этиологии **338**

Щуковский Н.В., Шляпникова К.Н., Шоломов И.И.
Комплексная оценка иммунотропного действия препарата Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат) в остром периоде инфаркта головного мозга **346**

Юрин А.Ю.
Опыт применения препарата Мексидол® в лечении пациентов с инфекционными заболеваниями ЦНС на фоне ВИЧ-инфекции **351**

МЕКСИДОЛ® В КАРДИОЛОГИИ

Верещагина Г.Н., Кузнецов А.В., Митрофанов И.М., Ирхина И.С.
Мексидол® в лечении хронической сердечной недостаточности на фоне артериальной гипертензии и сопутствующей патологии **356**

Вихман Е.А.
Мексидол® в комплексной терапии перенесенного острого инфаркта миокарда с последующей ангиопластикой на амбулаторном этапе **363**

Ганеева Г.Х.
Применение препарата Мексидол® в терапии артериальной гипертензии у пациентов работоспособного возраста **367**

Глова С.Е.
Влияние препарата Мексидол® на показатели старения организма человека **370**

Головкин В.И.
Эффективность препарата Мексидол® при каротидной эндартерэктомии
у больных стенозирующим церебральным атеросклерозом **374**

Доценко О.В.
Применение препарата Мексидол® в практической деятельности терапевта **381**

Крючкова О.Н., Ицкова Е.А., Турна Э.Ю., Лутай Ю.А., Костюкова Е.А.
Эффективность нейропротекции при использовании препарата Мексидол®
у больных фибрилляцией предсердий, перенесших инсульт **383**

Кусонская О.С.
Нейропротекция при гипертонии **386**

Максютова Л.А.
Применение препарата Мексидол® в терапии больных
с хронической ишемией мозга на фоне метаболического синдрома
в практике врача общей практики **389**

Мингалева Н.В.
Использование препарата Мексидол® в комбинированной терапии
у больных с хронической ишемией головного мозга
и гипертонической болезнью **392**

Молотягин Д.Г.
Влияние препарата Мексидол® на динамику биохимических
и гемодинамических показателей в комплексной терапии больных
стабильной стенокардией и ожирением **395**

Смирнов Е.В.
Взаимодействие препаратов Мексидол® и розувастатина
и выгода от их совместного применения в общеврачебной практике **399**

Тараканов А.В., Лось Е.Г., Скокова В.Ю., Тараканов А.А.
Влияние препарата Мексидол® на вариабельность
сердечного ритма при курении **401**

Хрупова О. В.
Нейропротекция у больных артериальной гипертензией
и сопутствующей хронической ишемией головного мозга
с применением препарата Мексидол® **408**

Шакирова Г.М.
Нейропротекция при артериальной гипертензии,
транзиторной ишемической атаке с применением препарата Мексидол® **411**

Юнонин И.Е., Омельченко Д.В.
Влияние препарата Мексидол® на частоту развития нарушений
ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца **418**

МЕКСИДОЛ® В ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ

Карпов А.М., Мельников М.А.
Фармакотерапевтический потенциал комплекса препаратов Мексидол® и Кортексин® для лечения больных опийной наркоманией **422**

Мишукова А.Ю.
Применение препарата Мексидол® в терапии острой интоксикации синтетическими наркотиками и абстинентных состояний в результате их употребления **428**

Светличная О.М.
Оценка эффективности препарата Мексидол® при лечении синдрома зависимости от алкоголя **431**

Сизов С.В.
Профилактика экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков при терапии шизофрении с использованием препарата Мексидол® **435**

МЕКСИДОЛ® В ТОКСИКОЛОГИИ

Стаканов А.А., Чуприков А.В.
Применение препарата Мексидол® в комплексном лечении больных с острым отравлением психодислептиками **440**

Хаева Р.Ф., Гатин Б.И.
Препарат Мексидол® в терапии острого абстинентного синдрома **443**

Чепухина Л.А.
Применение препарата Мексидол® в комплексном реабилитационном лечении больного со спинальным инсультом, произошедшим на фоне отравления суррогатом алкоголя **447**

Чуприков А.В.
Применение препарата Мексидол® в лечении больных с острым отравлением спиртосодержащими жидкостями с преимущественным поражением печени **453**

МЕКСИДОЛ® В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Дорофеев Д.А.
Применение антиоксидантной терапии в комплексном лечении первичной открытоугольной глаукомы **458**

Чехова Т.А., Арбеньева Н.С., Братко В.И.
Место препарата Мексидол® в нейропротекторном лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой **464**

Юрина Ю.О., Библаев В.П.
Сравнительная характеристика применения цитопротекторов с антиоксидантной активностью в офтальмологии **470**

МЕКСИДОЛ® В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Власова Т.И.
Фосфолипазодепрессивный эффект – новое в фармакодинамике препарата Мексидол® **476**

Левашова Н.П.
Эффективность препарата Мексидол® при лечении пациентов с обострением хронического панкреатита в условиях дневного стационара **483**

Лукина Ю.Е.
Применение препарата Мексидол® в комплексной терапии пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки **486**

Нагаева Л.В.
Применение препарата Мексидол® в схеме лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки **489**

Смирнова О.В., Титова Н.М., Елманова Н.Г.
Особенности влияния препарата Мексидол® на активность ферментов антиоксидантной защиты при синдроме механической желтухи (доклиническое исследование) **492**

МЕКСИДОЛ® В СПОРТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

С.А. Симакова
Влияние препарата Мексидол® на физическую работоспособность спортсменов с вегетативной дисфункцией **498**

В.В. Храмов, И.А. Амирова, А.Ю. Полянина
Перспективы использования препарата Мексидол® в спортивной практике **502**

МЕКСИДОЛ® В СТОМАТОЛОГИИ

Л.Д. Вейсгейм, Л.М. Гаврикова
Клинический опыт применения препарата Мексидол®
и средств гигиены Mexidol® Dent в комплексном лечении больных
с заболеваниями слизистой оболочки полости рта **508**

Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей, С.М. Горобец
Опыт применения препарата Мексидол® в комплексном лечении
генерализованного пародонтита у пациентов
с метаболическим синдромом **512**

МЕКСИДОЛ® В ДРУГИХ НАПРАВЛЕНИЯХ ТЕРАПИИ

**Бобылева Е.В., Бородулин В.Б., Кофтин О.В.,
Саратцев А.В., Бородулина Е.В.**
Сравнительный биохимический анализ антиоксидантных препаратов **520**

Дробышев В.А., Шпагина Л.А., Герасименко О.Н.
Эффективность транскраниального электрофореза препарата Мексидол®
в коррекции клинико-функциональных проявлений
диабетической ретинопатии **526**

Жданова О.А., Батищева Г.А.
Обзор клинических исследований этилметилгидроксипиридина сукцината:
Мексидол® и его дженерики **532**

Жуков О.Б., Евдокимов В.В., Айбятов Д.Т, Бабушкина Е.В.
Клинико-экспериментальное подтверждение эффективности
препарата Мексидол® в лечении мужского бесплодия **535**

Курилов И.Н.
Оценка иммунотропного действия антигипоксанта Мексидол® **538**

Микаэлян М.Ф., Айро И.Н.
Оценка конкурентоспособности препарата Мексидол® в сравнении
с дженериками с позиций экономической выгоды
и доказательной медицины **542**

Прилепская О.А.
Клинический опыт применения оригинального препарата Мексидол®
в терапии неврологических расстройств у пациентов терминальной
почечной недостаточностью,
получающих терапию программным гемодиализом **549**

Яковлев А.В., Пономарев С.В., Яковлева Н.Ф., Ширинский И.В.
Использование антиоксиданта Мексидол® в комплексном лечении
пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне **556**

МЕКСИДОЛ®
В НЕВРОЛОГИИ

КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА СТАРШЕ 75 ЛЕТ

В.Н. АБРАМОВА
ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России; ГБУЗ «Областная клиническая больница», г. Тверь

Цель исследования – изучение клинических эффектов Мексидола® на примере пациентов с хронической ишемией головного мозга старше 75 лет.

Материал и методы. Обследовано 57 пациентов среднего возраста 81,5±5,5 лет с диагнозом хроническая ишемия головного мозга 2 и 3 стадии и средней длительностью заболевания 15,5±7,2 лет. Все пациенты получали базисную терапию (антигипертензивную, антиагрегантную, антиаритмическую по показаниям), 29 пациентов (основная группа) дополнительно получали Мексидол® внутривенно капельно по 250 мг (5% раствор 5 мл) в течение 14 дней. Всем пациентам проводилась оценка неврологического статуса, когнитивных функций, показателей внимания, астении и депрессии до и после начала лечения.

Результаты и заключение. У пациентов, получавших Мексидол®, достоверно улучшились показатели внимания, астении, тревоги и депрессии, а также субъективная выраженность неврологических симптомов. Учитывая полученные результаты исследования, Мексидол® может эффективно использоваться в качестве препарата в терапии хронической ишемии головного мозга у пациентов старческого возраста.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, старческий возраст, антиоксиданты, Мексидол®.

Одна из современных проблем человечества – неуклонное увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста. В настоящее время наблюдается быстро прогрессирующее старение населения, причем возрастает удельный вес людей старше 75 лет. Особенно большая продолжительность жизни наблюдается в индустриально развитых странах. По данным ВОЗ, ожидаемая остаточная продолжительность жизни по достижении 65 лет составляет в настоящее время 16,7 года, а по достижении 80 лет – более 8 лет.

Старение населения является мультидисциплинарной проблемой, как социально-экономической, так и медико-биологической. В связи с цивилизационными изменениями современного общества возрастает доля пациентов с цереброваскулярными заболеваниями головного мозга, сопровождающимися нарушением когнитивных функций различной степени. Когнитивные нарушения, и, в частности, деменция как крайняя степень их проявления, могут стать причиной инвалидизации; при этом они, несомненно, отрицательно влияют на качество жизни больных и их родственников. Таким образом, в сложившейся демографической ситуации актуальным вопросом является изучение клинических проявлений хронической ишемии головного мозга и методов их коррекции у пациентов старческого возраста.

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ), или дисциркуляторная энцефалопатия, – хроническая прогрессирующая форма цереброваскулярной патологии, характеризующаяся развитием многоочагового или диффузного ишемического поражения головного мозга и проявляющаяся комплексом неврологических и нейропсихологических нарушений. Среди основных этиологических факторов ХИГМ выделяют атеросклероз (как церебральный, так и прецеребральный), артериальную гипертензию (АГ), кардиальную патологию (в том числе с нарушением сердечного ритма), компрессию вертебральных артерий на фоне дегенеративных изменений позвоночника, гормональные расстройства, нарушение гемостаза, а также сочетание нескольких из выше перечисленных причин. В основе патогенеза развития хронической ише-

мии лежит нарушение кровоснабжения головного мозга вследствие выше перечисленных причин, приводящее к повреждению мозговой ткани. В ишемизированной ткани происходит ряд патологических биохимических реакций, связанных с нарушением цикла Кеннеди в клетках нейронов и запуском процесса активации перекисного окисления липидов. Активные формы кислорода приводят к повреждению фосфолипидов мембраны нейрона, вызывая изменения в нормальном функционировании рецепторных комплексов и ионных каналов клетки. Развивающиеся в результате реакции оксидантного стресса и ишемического каскада взаимодействуют и потенцируют друг друга. Поэтому в терапии ХИГМ наряду с коррекцией факторов риска развития или прогрессирования цереброваскулярных заболеваний, а также терапией сопутствующей патологии возможно использование препаратов с мембранопротективным, антигипоксическим и антиоксидантным действием. К этой группе относится этилметилгидроксипиридина сукцинат, представленный референтным препаратом Мексидол®. В настоящее время проведено множество клинических испытаний, подтверждающих его эффективность. Для Мексидола® характерно мультимодальное действие, что важно в контексте лечения пациентов старческого возраста, у которых из-за сочетания нескольких нозологий возможно затруднение или ограничение терапии когнитивных нарушений. В этом случае дополнительную ценность получают препараты с наименьшим количеством побочных эффектов и многонаправленным лечебно-терапевтическим воздействием, позволяющие снизить полипрагмазию.

Цель исследования – изучить клинические эффекты препарата Мексидол® на примере пациентов с хронической ишемией головного мозга старше 75 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 57 пациентов (36 женщин и 21 мужчина) с диагнозом хроническая ишемия головного мозга 2 и 3 стадии. Длительность заболевания варьировала от 5 до 30 лет (в среднем 15,5±7,2 лет). Возраст исследуемых составил от 75 до 93 лет (в среднем 81,5±5,5 лет). Диагноз и стадия заболевания устанавливались на основании принятых в России критериев.

Основными этиологическими факторами ХИГМ у исследуемых пациентов были сочетание атеросклероза церебральных и (или) прецеребральных артерий и АГ (58%), сочетание ИБС, в том числе с нарушением ритма и АГ (33%), АГ с минимальными проявлениями атеросклероза (5%), атеросклероз (4%).

В исследование не включались пациенты с сахарным диабетом, гематологическими и онкологическими заболеваниями, с перенесенными черепно-мозговыми травмами, инфекционно-воспалительными заболеваниями ЦНС, применявшие в течение последних 6 мес медикаменты, способные исказить результаты обследования (анксиолитики, антидепрессанты). Все пациенты имели добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Исследуемые были рандомизированы на 2 группы. Все пациенты получали антигипертензивную и антиагрегантную терапию, а также антиаритмики, пульс-урежающие препараты по показаниям. Пациенты первой (основной) группы (29 человек: 7 мужчин и 22 женщины), наряду с базисной терапией, получали Мексидол® внутривенно капельно по 250 мг (5 мл 5% раствора) в течение 14 дней. Пациенты второй (контрольной) группы (28 человек: 14 мужчин и 14 женщин) получали базисную и симптоматическую терапию в зависимости от имеющихся заболеваний без применения Мексидола®.

Обследование пациентов обеих групп проводилось до начала терапии и на 14-й день пребывания в стационаре (после завершения терапии). Перечень обследования включал оценку когнитивных функций с использованием шкалы мини-исследования когнитивного статуса (MMSE), также определялись показатели внимания (проба Шульте) и батареи тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД). Уровень астении определялся с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) астении, где 10 баллов – чрезмерное истощение, а 0 баллов – хорошее самочувствие. Изменения эмоциональной сферы (тревожность и уровень депрессии) исследовались с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS. Двигательная активность определялась по шкале M. Tinnetti. Оценка уровня неврологического дефицита проводилась с применением шкалы NIHSS. Также устанавливалась субъективная выраженность неврологических симптомов в баллах (от 0 до 4).

Статистическая обработка осуществлялась с использованием стандартного пакета программ IBM SPSS Statistics 22.0 for Windows. Для анализа достоверности различий использовали критерий χ^2 и t-критерий Стьюдента. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам лечения в обеих группах было отмечено улучшение в виде уменьшения количества предъявляемых жалоб и улучшение общего самочувствия. По данным шкалы NIHSS статистически значимых различий в динамике неврологического статуса до начала лечения и

после его окончания в группах выявлено не было (*табл. 1*).

Также не было отмечено статистически значимых различий при оценке двигательной активности по шкале M. Tinnetti, однако пациенты первой (основной) группы, по сравнению с контрольной, показали лучший результат по субшкале устойчивости (*табл. 2*). Кроме того, субъективная выраженность неврологических симптомов после применения Мексидола® оказалась ниже: показатели в основной и контрольной группах после лечения составляла 1,24±0,09 и 2,2±0,1 балла соответственно (p <0,01).

Также отмечено положительное влияние Мексидола® на способность к концентрации внимания: время выполнения пробы Шульте в первой группе (71,5±1,9 с) оказалось меньше по окончании курса лечения в сравнении со второй группой – 84,1±4,2 с (p<0,05) (*табл. 3*).

При анализе результатов шкалы MMSE и БТЛД статистически значимых различий в группах до и после лечения выявлено не было. Этот факт, вероятно, связан с наличием длительного анамнеза заболевания (учитывая возраст обследуемых пациентов) и, как следствие, снижением процессов нейропластичности и способности нервной ткани к регенерации. Ноотропное действие Мексидола® связано с блокированием синтеза простагландинов, повышением функциональной активности мембраны нейронов и активацией синаптических процессов. Длительный анамнез заболевания и естественное возрастное уменьшение числа нейронов, более выраженное у лиц пожилого и старческого возраста, даже при отсутствии симптоматики приводит к истощению «церебрального резерва» и нарушению процессов установления и интеграции новых функциональных систем. Это на практике проявляется более

Таблица 1. Динамика неврологического статуса в исследуемых группах в баллах (M±m)

ПОКАЗАТЕЛЬ	ОСНОВНАЯ ГРУППА (N=29)		КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА (N=28)		P
	ДО ЛЕЧЕНИЯ	14-Й ДЕНЬ	ДО ЛЕЧЕНИЯ	14-Й ДЕНЬ	
NIHSS	4,2±0,4	4,1±0,3	5,0±0,3	4,9±0,3	>0,05
Субъективная выраженность неврологических симптомов	2,3±0,1	1,24±0,09	2,54±0,1	2,2±0,1	<0,01

Таблица 2. Динамика выраженности нарушения равновесия и ходьбы по шкале M. Tinnetti в исследуемых группах в баллах (M±m)

ПОКАЗАТЕЛЬ ШКАЛЫ M. TINNETTI	ОСНОВНАЯ ГРУППА (N=29)		КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА (N=28)		P
	ДО ЛЕЧЕНИЯ	14-Й ДЕНЬ	ДО ЛЕЧЕНИЯ	14-Й ДЕНЬ	
Общий балл	24,2±0,8	24,6±0,8	21,4±1,02	21,7±1,0	>0,05
Субшкала устойчивости	12,7±0,5	13,9±0,3	10,6±0,7	10,8±0,6	<0,05
Субшкала походки	11,3±0,3	11,5±0,3	10,6±0,3	10,7±0,3	>0,05

Таблица 3. Динамика показателей памяти и внимания у пациентов исследуемых групп (M±m)

ПОКАЗАТЕЛЬ	ОСНОВНАЯ ГРУППА (N=29)		КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА (N=28)		P
	ДО ЛЕЧЕНИЯ	14-Й ДЕНЬ	ДО ЛЕЧЕНИЯ	14-Й ДЕНЬ	
БТЛД, баллы	8,03±0,4	8,2±0,4	8,8±0,4	9,0±0,4	>0,05
Субтест беглость речи, баллы	1,31±0,1	1,5±0,1	1,36±0,1	1,4±0,1	>0,05
MMSE, баллы	22,6±1,02	23,2±0,9	22,04±0,7	22,2±0,7	>0,05
Проба Шульте, с	77,1±2,01	71,5±1,9	85,8±4,3	84,1±4,2	<0,05

Таблица 4. Динамика астении, тревоги и депрессии у пациентов исследуемых групп в баллах (M±m)

ПОКАЗАТЕЛЬ	ОСНОВНАЯ ГРУППА (N=29)		КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА (N=28)		P
	ДО ЛЕЧЕНИЯ	14-Й ДЕНЬ	ДО ЛЕЧЕНИЯ	14-Й ДЕНЬ	
HADS	13,5±1,02	10,7±0,8	14,7±1,06	14,3±1,04	<0,05
Визуальная аналоговая шкала астении	6,7±0,3	4,7±0,2	7,5±0,3	7,0±0,3	<0,01

выраженным снижением когнитивных функций и частичной резистентностью к проводимой терапии. Поэтому важно начинать лечение на ранних этапах заболевания, в особенности при наличии факторов риска, таких как АГ, гиперхолестеринемия, ИБС, даже при отсутствии или минимальном количестве жалоб и неврологических проявлений.

Среди пациентов, получавших Мексидол®, было отмечено статистически значимое снижение уровня тревожности и депрессии по данным опросника HADS в сравнении с контрольной группой: 10,7±0,8 против 14,3±1,04 баллов ($p < 0,05$). Также в основной группе выявлено значимое уменьшение уровня астении по результатам ВАШ астении: 6,7±0,3 баллов – до лечения, 4,7±0,2 баллов – после лечения ($p < 0,01$) (*табл. 4*). Эти изменения можно объяснить модулирующей активностью Мексидола® по отношению к бензодиазепиновым и ГАМК-рецепторным комплексам, а также его способностью повышать в головном мозге содержание дофамина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, Мексидол® обладает наибольшей активностью в отношении эмоциональных нарушений, проявлений астении, а также субъективных жалоб у пациентов старческого возраста. Слабо выраженный эффект препарата в отношении показателей памяти может быть связан с особенностями нейрональной активности головного мозга пациентов старше 75 лет и, вероятно, недостаточной продолжительностью курса лечения в исследовании. В ходе проведенного лечения наблюдалась хорошая переносимость препарата, не было фиксировано отрицательных влияний на показатели гемодинамики и нежелательных взаимодействий с препаратами других групп (базисная гипотензивная терапия и др.).

Учитывая полученные результаты исследования, Мексидол® может эффективно использоваться в качестве комплексной терапии хронической ишемии головного мозга, в частности, у пациентов старческого возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абраменко Ю.В., Яковлев Н.А., Слюсарь Т.А. Клинические проявления хронической ишемии головного мозга у мужчин и женщин пожилого возраста. М., 2017. С. 206.
2. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Горяйнова И.И. Механизм действия и обоснование применения препарата мексидол неврологии. М., 2002. С. 14.
3. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н. Яхно. М., 2002.
4. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушение кровоснабжения в головном и спинном мозге. Болезни нервной системы: руководство для врачей в 2 т. Т. 1. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2001. С. 231–302.
5. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечения. М.: Сервье, 2006. С. 24.
6. Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Коновалов С.С. Избранные лекции по гериатрии. Под ред. чл.-корр. РАМН Хавинсона В.Х. СПб.: Прайм-ЕВРОЗНАК, 2008. 778 с.
7. Путилина М.В. Комбинированное применение нейропротекторов в терапии цереброваскулярных заболеваний. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. № 11. С. 58–63.
8. Румянцева С.А., Кравчук А.А., Силина Е.В. Антиоксиданты в терапии цереброваскулярных заболеваний. Лечащий врач. 2006. № 5. С. 42–47.
9. 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. С. 33–36.
10. Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н. Чеканов А.В., Баранова О.А. Индивидуальные и комбинированные эффекты цитиколина и этилметилгидроксипиридина сукцината. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. № 11. С. 78–85.
11. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия. М., 2000. С. 32.
12. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. Neurology. 2000; 55: 1621–26.
13. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patient for the clinician. Journal of psychiatric research. 1975; 12(3): 189–98.
14. Moskowitz M.A., Lo E.H., Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. Neuron. 2010; 67: 181–98.
15. Tinnetti M.E. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. J Am Geriat Soc. 1986; 34: 119–26.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® ПРИ СИНДРОМЕ ПОЗВОНОЧНОЙ АРТЕРИИ

А–Г.Л. АМОСОВА
Клиника «Альфа-Центр Здоровья», г. Екатеринбург

Цель исследования – оценка эффекта Мексидола® на проявления синдрома позвоночной артерии.

Материал и методы. 32 пациентам в возрасте 20–50 лет с синдромом позвоночной артерии и проявлениями вестибулоатактического, кохлеовестибулярного синдрома и синдрома вегетативных нарушений Мексидол® был назначен по ступенчатой схеме.

Результаты и заключение. У подавляющего большинства пациентов с синдромом позвоночной артерии (>90%) применение Мексидола® вызвало значительное улучшение состояния, полный регресс симптомов и восстановление трудоспособности. Лишь у небольшой части наблюдавшихся (9,4%) остались проявления заболевания. На основании этого наблюдения Мексидол® можно охарактеризовать как современный антиоксидантный препарат с широким спектром действия.

Ключевые слова: синдром позвоночной артерии, вестибулоатактический синдром, кохлеовестибулярный синдром, синдром вегетативных нарушений. Мексидол®.

Синдром позвоночной артерии – собирательный термин, который объединяет комплекс церебральных, сосудистых, вегетативных синдромов, возникающих вследствие поражения симпатического сплетения этой артерии, деформации ее стенки или изменения просвета. Встречаемость указанного синдрома при дегенеративно-дистрофических патологиях шейного отдела позвоночника достигает 30,0–42,5%.

Цель исследования – оценка влияния препарата Мексидол® на проявления синдрома позвоночной артерии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для проведения исследования была произвольно набрана группа из 32 пациентов в возрасте 20–50 лет, давших свое согласие на участие в эксперименте. Всем им была назначена схема лечения препаратом Мексидол® по следующей схеме: по 5 мл внутримышечно 1 раз/сут на протяжении 10 дней, далее по 2 таб. 3 раза/сут в течение 3 мес.

Всех пациентов до назначения Мексидола® беспокоили следующие жалобы: головокружение, неустойчивость, тошнота (вестибулоатактический синдром), снижение остроты слуха, шум в ушах, покачивание (кохлеовестибулярный синдром), озноб, потливость, влажные ладони и стопы, колющие боли в сердце, головные боли (синдром вегетативных нарушений).

При исследовании эффективности Мексидола® учитывались жалобы пациентов и данные объективного осмотра.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После внутримышечного введения Мексидола®, на одиннадцатый день исследования, все пациенты отмечали улучшение самочувствия. Из них у 25 человек (78,1%) сохранялся синдром вегетативных нарушений, у 7 (21,9%) – вестибулоатактический синдром, у 15 (46,9 %) – кохлеовестибулярный синдром.

Через 2 мес последующего приема Мексидола® в таблетках участники исследования были повторно осмотрены и опрошены. Все пациенты, применявшие препарата, отмечали улучшение состояния. Особенно заметно уменьшились проявления вестибулоатактического (4 человека – 12,6%) и кохлеовестибулярного (7 человек – 21,9%) синдромов. В меньшей степени снизился синдром вегетативных нарушений (у 21 пациента – 65,6%).

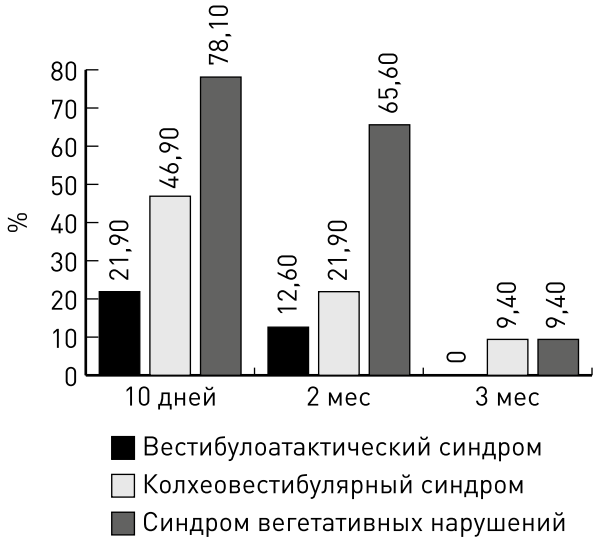
При исследовании пациентов по прошествии 3-месячного курса перорального приема Мексидола® с первого дня назначения таблеток у всех был отмечен полный регресс симптомов

вестибулоатактического синдрома, у большей части исследуемых (90,6 %) – регресс кохлеовестибулярного синдрома и синдрома вегетативных нарушений (*рис.*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У подавляющего большинства пациентов с синдромом позвоночной артерии (>90%) применение Мексидола® вызвало значительное улучшение состояния, полный регресс симптомов и восстановление трудоспособности. Лишь у небольшой части наблюдавшихся (9,4%) остались проявления заболевания. На основании этого наблюдения Мексидол® можно охарактеризовать как современный антиоксидантный препарат с широким спектром действия.

Рис. Изменение проявлений синдрома позвоночной артерии на фоне терапии препаратом Мексидол®



ЛИТЕРАТУРА

1. Попелянский Я.Ю. Болезни периферической нервной системы: руководство для врачей. М.: Медицина, 1989. С. 315–463.
2. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 12. С. 86–90.
3. Путилина М.В., Гришин Д.В. Принципы коррекции хронической ишемии головного мозга у пациентов с вертеброгенной патологией. М.: АСТ345, 2013.
4. Верещагин Н.В. Недостаточность кровообращения в вертебрально-базилярной системе. Consilium medicum. 2001. № 1. С. 15–18.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ МОЗГОВЫХ ДИСФУНКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

В.В. АНДРЕЕВ
Кафедра неврологии и мануальной медицины ФПО ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Цель исследования – улучшить диагностику и лечение послеоперационных мозговых дисфункций у пациентов при онкологической патологии. Задачи исследования включали оценку сроков возникновения послеоперационных мозговых дисфункций, изучение особенностей онкозаболеваний при этих состояниях, выявление характера цереброваскулярной патологии, анализ изменений функционирования головного мозга, изучение эффективности медикаментозной терапии с применением Мексидола® при лечении этих пациентов.

Материал и методы. Для проведения полученного исследования нами проанализированы результаты лечения 25 пациентов, которые получали хирургическое лечение с возникшими послеоперационными мозговыми дисфункциями независимо от тяжести возникших изменений. В качестве группы контроля была проанализирована группа пациентов со сходными проявлениями онкологических заболеваний и возрастной группы без проявлений послеоперационной мозговой дисфункции. У всех пациентов, включенных в исследование, оценивались особенности проявления онкологической патологии. Результаты наблюдений были сопоставлены с характером послеоперационных мозговых дисфункций. Учитывали проводимую цитостатическую терапию: химиотерапию и лучевую терапию.

Результаты и заключение. К клиническим вариантам интраоперационного повреждения относятся симптоматический делирий раннего послеоперационного периода, мозговой инсульт, отсроченные когнитивные нарушения. Меньшее значение имеют патологические изменения психоэмоционального характера, среди которых преимущественно отмечается преобладание тревоги над депрессией. Среди вариантов развития послеоперационной мозговой дисфункции с наибольшей частотой встречаются более легкие проявления – симптоматический делирий раннего послеоперационного периода. Возникновение более легких форм послеоперационных мозговых дисфункций у пациентов с онкологической патологией не зависит от возраста, более тяжелые проявления встречаются у пожилых пациентов. Факторами риска развития ранних послеоперационных нарушений служат длительное предшествующее применение цитостатиков и сахарный диабет. Влияние цитостатиков не зависит от выраженности нейротоксического действия. Факторами риска развития мозгового инсульта выступают стеноокклюзирующее поражение сосудов головного мозга, эпизоды АГ при хирургическом лечении. Эффективным методом коррекции послеоперационных нарушений служит умеренная инфузионная терапия и назначение Мексидола® в среднетерапевтических концентрациях. Возникновение послеоперационных мозговых дисфункций не зависит от характера онкологической патологии. Риск развития ОНМК в послеоперационном периоде выше у пациентов старшей возрастной категории. Введение Мексидола® у пациентов в предоперационном периоде у пациентов с онкологическими заболеваниями оказывает антигипоксантное, нейропротекторное действие, что обеспечивает профилактику послеоперационных мозговых дисфункций.

Ключевые слова: онкологические заболевания, послеоперационные мозговые дисфункции, Мексидол®.

Проблема ухудшения состояния пациентов в разные сроки послеоперационного периода в онкологии является достаточно актуальной. На сегодняшний день имеются значительные успехи хирургического лечения при различных локализациях опухолевого процесса независимо от локализации и распространенности. Известно, что изменения состояния могут быть представлены различным спектром патологических состояний: от минимального ухудшения самочувствия до тяжелых и даже угрожающих жизни и здоровью пациентов состояний. Достаточно часто хирургическое лечение применяется у пациентов с сопутствующими соматическими заболеваниями. По данным литературы, среди наиболее часто встречающихся состояний в послеоперационном периоде отмечаются изменение уровня сознания, нарушение когнитивных функций и более тяжелые проявления – острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Большая часть исследований послеоперационных мозговых дисфункций посвящена хирургическому лечению патологии сердечно-сосудистой системы – хирургия ишемической болезни сердца, вмешательства на аорте и крупных артериальных магистралях. В качестве ведущих причин, приводящих к возникновению этих нарушений, в первую очередь являются снижение оксигенации головного мозга при использовании аппаратов искусственного кровообращения. Большинство опухолевых заболеваний успешно поддаются хирургическому лечению. В отличие от кардиохирургических операций, в ограниченном числе случаев может использоваться искусственное кровообращения. Несмотря на это, послеоперационные мозговые дисфункции встречаются достаточно часто после хирургического лечения онкологических заболеваний. Схемы профилактики и методы лечения и изучены недостаточно. Более подробно разными авторами изучены особенности изменения состояния головного мозга при хирургическом лечении в условиях искусственного кровообращения (Шевченко Ю.Л. с соавт., 1997; Бокерия Л.А. с соавт., 2008). Сообщения о проявлениях послеоперационных мозговых дисфункций у пациентов с онкологической патологией носят единичный характер.

Также имеются многочисленные исследования, в которых показана высокая эффективность Мексидола® при лечении или реабилитации пациентов с ОНМК, посттравматических повреждениях головного мозга, при нейроинфекции, экзогенном токсическом поражении головного мозга. Это послужило определяющим фактором проведения исследования с учетом того, что при онкологической патологии имеется мультифакторное влияние на структуры центральной и периферической нервной системы: паранеопластический неврологический центральный и периферический синдром, постцитостатическое повреждение, влияние сопутствующей соматической патологии, в первую очередь цереброваскулярная патология. Не менее существенное значение имеет хронический психоэмоциональный стресс, сопровождающий выполнение диагностических и лечебных процедур.

Проведено исследование причин возникновения и методов коррекции послеоперационных мозговых дисфункций у пациентов с различными проявлениями онкологической патологии. **Цель исследования** – улучшить диагностику и лечение послеоперационных мозговых дисфункций у пациентов при онкологической патологии.

Задачи исследования:

1. оценить сроки возникновения послеоперационных мозговых дисфункций;
2. изучить особенности онкологических заболеваний при этих состояниях;
3. выявить характер цереброваскулярной патологии;
4. проанализировать характер изменений функционирования головного мозга;
5. исследовать эффективность медикаментозной терапии с применением препарата Мексидол® при лечении этой категории пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для проведения полученного исследования нами проанализированы результаты терапии 25 пациентов, которые получали хирургическое лечение с возникшими послеоперационными мозговыми дисфункциями, независимо от тяжести возникших изменений. В качестве группы контроля была проанализирована группа пациентов со сходными проявлениями онкологических заболеваний и возрастной группы без проявлений послеоперационной мозговой дисфункции.

У всех пациентов, включенных в исследование, оценивались особенности проявления онкологической патологии. Результаты наблюдений сопоставлены с характером послеоперационных мозговых дисфункций. Учитывали проводимую цитостатическую терапию: лучевую и химиотерапию.

Для оценки состояния функции головного мозга были выполнены:

- неврологическое обследование пациентов до операции и в послеоперационном периоде;
- транскраниальное дуплексное сканирование сосудов головного мозга на этапе подготовки к операции;
- в группе пациентов, имеющих указание на перенесенные ранее мозговые инсульты или остро возникшие очаговые симптомы, проводилось нейровизуализационное обследование (КТ или МРТ);
- оценка уровня тревоги по шкале HADS;

- биохимические клинико-лабораторные показатели;
- показатели коагуляции (тромбоцитарно-сосудистые и коагуляционный компоненты);
- факторы риска развития инсульта, в том числе нарушение ритма сердца (особенно с приемом антикоагулянтов и антиагрегантов), выраженные стеноокклюзирующие поражения сосудов головного мозга, неконтролируемая артериальная гипертензия, суб- или декомпенсированный сахарный диабет и другие дисметаболические нарушения.

В клиническое исследование были включены 15 пациентов основной группы (6 мужчин и 9 женщин) и 12 пациентов группы контроля (5 мужчин и 7 женщин). Основным критерием включения в основную группу были диагностированная онкологическая патология различной локализации, требующая хирургического лечения и выполнение хирургического лечения в связи с выявленной онкологической патологией и возникшими послеоперационными мозговыми дисфункциями. В группу контроля вошли пациенты с онкологической патологией, которым проводилось хирургическое лечение без выявленных послеоперационных мозговых дисфункций.

Критерием невключения пациентов в исследование были анамнестические сведения о диагностированных опухолях, как первичных, так и метастатических внутричерепной локализации, обострении воспалительного демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы, деменции, перенесенном ОНМК (ишемическом или геморрагическом) в течение 30 дней. Также в исследование не включались пациенты, которым проводились хирургические операции с выполнением резекции легких, сопровождающиеся массивной кровопотерей, остановкой кровообращения, выполнение оперативного лечения в экстренном порядке по различным причинам или повторная операция. Длительность наблюдения составляла весь период острых проявлений послеоперационных мозговых дисфункций. Беременность, период лактации, низкий уровень когнитивных функций также относились к критериям исключения из исследования.

Распределение больных по возрасту и полу характеризовалось следующими показателями. Пациенты основной группы были в возрасте от 48 до 75 лет (средний возраст 62,7 лет), группы сравнения – от 48 до 76 лет (средний возраст 60,9 лет). Распределение пациентов обеих групп исследования по основному заболеванию представлено на *рис. 1 и 2.*

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализируя особенности послеоперационного периода пациентов группы контроля, выявлено кратковременное изменение психоэмоционального статуса в виде клинически незначимой тревоги: <12 баллов по шкале HADS.

Все пациенты, включенные в основную группу наблюдений, получали медикаментозную терапию по повод сопутствующей соматической патологии (при наличии показаний). Летальных исходов в группах обследования отмечено не было. Все случаи ОНМК были подтверждены

Рис. 1. Распределение пациентов основной группы (n=15) по характеру заболевания

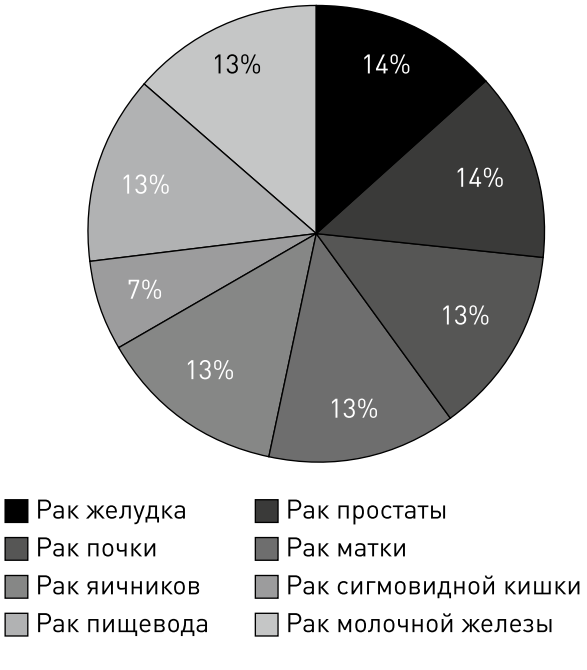


Рис. 2. Распределение пациентов по характеру выявленных заболеваний в группе контроля (n=12)

Таблица 1. Методы и объем обследования пациентов с возникшими послеоперационными мозговыми дисфункциями в основной группе

МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ	ПРОВЕДЕННОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ				
	ДО ОПЕРАЦИИ		ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ		ВСЕГО
	2–3-е сут	1-е сут	1–3-е сут	5–7-е сут	
Сбор анамнеза	15	15	15	15	15
Неврологический осмотр	15	15	15	15	15
Оценка неврологического статуса по шкале NIHSS	15	15	15	15	15
Оценка способности пациента к самообслуживанию и повседневной деятельности по модифицированной шкале Rankin	15	15	15	15	15
Магнитно-резонансная или компьютерная томография головного мозга	15	-	7	-	15
Транскраниальная допплерография	-	-	-	-	-
Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий	15	-	-	-	15

данными нейровизуализации (КТ или МРТ головного мозга), которые проводились в первые часы от начала заболевания, и больные переводились в отделения для лечения больных с ОНМК Региональных сосудистых центров.

Данные обследования пациентов основной группы представлены в *табл. 1.*

Пациенты с проявлениями послеоперационной мозговой дисфункции были однородны (p >0,05) по полу, возрасту, результатам неврологического обследования в сопоставлении с пациентами группы контроля (*табл. 2*).

По результатам нейровизуализации у 10 пациентов (66,7%) были установлены изменение вещества головного мозга по типу дисциркуляторной энцефалопатии, в числе которых отмечены наружная и внутренняя гидроцефалия, перивентрикулярные и субкортикальные очаги глиоза в белом веществе, лейкоареоз. При исследовании сосудистого русла методом дуплексного сканирования у 12 пациентов (80%) отмечался магистральный кровоток с признаками диффузного изменения во всех артериях, снижение диапазона цереброваскулярной реактивности в большей степени за счет реакции на вазодилатацию (гиперкапния). Гемодинамически значимого стеноокклюзирующего поражения брахиоцефальных артерий и нестабильных атеросклеротических бляшек не было выявлено ни в одном из наблюдений.

Мозговая дисфункция у пациентов после операции отражена в *табл. 3.* По сравнению с данными, которые были получены до хирургического лечения у 4 (26,8%) пациентов, отмечено нарастание неврологического дефицита по шкале NIHSS в большей степени за счет нарастания асимметрии лица, умеренной атаксии в конечностях. Послеоперационная мозговая дисфункция чаще отмечалась у пациентов в возрасте старше 65 лет. При этом у пациентов старше 65 лет чаще развивались отсроченные когнитивные нарушения (p=0,016), у больных старше 70 лет – симптоматический делирий раннего послеоперационного периода (p=0,002). Однако у пациентов с ОНМК в анамнезе и без ОНМК по частоте отсроченных когнитивных нарушений

Таблица 2. Результаты обследования пациентов до проведения хирургического вмешательства

ИССЛЕДУЕМЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ	ОСНОВНАЯ ГРУППА (N=15)	ГРУППА КОНТРОЛЯ (N=12)
Количество пациентов с ишемическим мозговым инсультом в анамнезе более 1 года	2 (13,3%)	1 (8,3%)
Рассеянная органическая симптоматика или неврологический синдром	10 (67%)	8 (66,7%)
Оценка по шкале NIHSS более 0 баллов	0	0
Клинически значимая тревога	8 (53,3%)	6 (50%)
Смешанные полиневропатии (сенсорные)*	3 (20%)	4 (33,3%)

Примечание: * – дисметаболические и постцитостатические полиневропатии.

Таблица 3. Мозговая дисфункция у пациентов после операции

ИССЛЕДУЕМЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ	КОЛИЧЕСТВО ПАЦИЕНТОВ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ (N=15)	КОЛИЧЕСТВО ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ КОНТРОЛЯ (N=12)
Послеоперационная мозговая дисфункция (острая сосудистая спутанность)	2 (13,4%)	0
Мозговой инсульт	4 (26,8%)	0
Симптоматический делирий раннего послеоперационного периода	1 (6,7%)	0
Отсроченные когнитивные нарушения	2 (6,9%)	0
Психастения	3 (20,1%)	
Клинически значимая тревога (более 12 баллов по шкале HADS)	3 (20,1%)	3
Всего:	15	0
Послеоперационные компрессионно-ишемические невропатии и плексопатии верхних конечностей	2 (13,4%)*	3

Примечание: * – состояние не расценивались как проявление послеоперационной мозговой дисфункции.

не выявлено (p >0,05). У пациентов с сахарным диабетом чаще развивались симптоматический делирий раннего послеоперационного периода (p=0,029). Атеросклеротические поражения брахиоцефальных артерий с изменением резерва на вазоконстрикцию и вазодилатацию также способствовали более частому развитию послеоперационной мозговой дисфункции (p=0,009), в частности отсроченных когнитивных нарушений (p=0,029). При анализе коагуляционных показателей достоверных и клинически значимых изменений не установлено. При оценке характера основной онкологической патологии учитывалась локализация, местная распространенность, распространенность на удалении (региональные лимфатические узлы, костные структуры, внутренние органы, головной мозг).

Распределение пациентов по характеру онкологической патологии в основной группе и группе контроля приведено в *табл. 4.*

При возникновении послеоперационной мозговой дисфункции пациентам назначались инфузии Мексидола®. В качестве инфузионной смеси использовался поляризующий раствор в объеме 200 мл, кратность введения в острых состояниях составляла 2 раза/сут, при наличии подострого течения послеоперационных мозговых дисфункций – 1 раз/сут. Дозировка вводимого лекарственного препарата составляла 500 мг. После окончания введения инъекционной формы Мексидола все пациенты переводились на таблетированный прием препарата длительностью не менее 1 мес.

Характер сопутствующей патологии у пациентов основной группы и группы контроля приведены в *табл. 5.*

Обращает на себя внимание возникновение в послеоперационном периоде компрессионно-ишемических невропатий и плексопатий пояса верхних конечностей; в большинстве случаев у этих пациентов имело место проявление полиневропатии (постцитостатической или дисметаболической). Меньшее значение имеет влияние других соматических заболеваний – хронический гастрит, хронический холецистит. У пациентов с более выраженными проявлениями энцефалопатии отмечается большая частота возникновения послеоперационных мозговых дисфункций. Первоочередное значение имеет проявление цереброваскулярной патологии, диабетической энцефалополиневропатии или их сочетание.

Таблица 4. Распределение пациентов по характеру онкологической патологии в основной группе и группе контроля

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ОСНОВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ (ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ)	ОСНОВНАЯ ГРУППА (N=15)	ГРУППА КОНТРОЛЯ (N=12)	ВСЕГО (N=27)
Распространенность опухолевой патологии (местно)	5 (20%)	6 (50%)	11 (41 %)
Наличие отдаленного метастазирования	0	0	0
Поражение головного мозга	0	0	0

Таблица 5. Характер сопутствующей патологии у пациентов основной группы и группы контроля

СОПУТСТВУЮЩАЯ ПАТОЛОГИЯ	ОСНОВНАЯ ГРУППА (N=15)	ГРУППА КОНТРОЛЯ (N=12)	ВСЕГО (N=27)
Дисциркуляторная энцефалопатия 2–3 ст.	7 (47%)	4 (33,3%)	11 (40,7%)
Сахарный диабет 2 типа	2 (13,3%)	1 (8,3%)	3 (11,1%)
Гипертоническая болезнь 2–3 ст.	2 (13,3%)	1 (8,3%)	3 (11,1%)
Церебральный атеросклероз	2 (13,3%)	1 (8,3%)	3 (11,1%)
Диабетическая полиневропатия	2 (13,3%)	1 (8,3%)	3 (11,1%)
Хронический гастрит	3 (20%)	1 (8,3%)	3 (11,1%)
Калькулезный холецистит	2 (13,3%)	0	2 (7,4%)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Повреждение головного мозга при операциях у пациентов с онкологической патологией – результат влияния нескольких факторов. Оно возникает в несколько этапов, является диффузным и приводит к гибели нейронов. К клиническим вариантам интраоперационного повреждения относятся симптоматический делирий раннего послеоперационного периода, мозговой инсульт, отсроченные когнитивные нарушения. Меньшее значение имеют патологические изменения психоэмоционального характера, среди которых преимущественно отмечается преобладание тревоги над депрессией.
2. Среди вариантов развития послеоперационной мозговой дисфункции с наибольшей частотой встречаются более легкие проявления – симптоматический делирий раннего послеоперационного периода.
3. Возникновение более легких форм послеоперационных мозговых дисфункций у пациентов с онкологической патологией не зависит от возраста, более тяжелые проявления встречаются у пожилых пациентов.
4. Факторами риска развития ранних послеоперационных нарушений служат длительное предшествующее применение цитостатиков и сахарный диабет.
5. Влияние цитостатиков не зависит от выраженности нейротоксического действия.
6. Факторами риска развития мозгового инсульта выступают стеноокклюзирующее поражение сосудов головного мозга, эпизоды АГ при хирургическом лечении.
7. Эффективным методом коррекции послеоперационных нарушений служит умеренная инфузионная терапия и назначение Мексидола® в среднетерапевтических концентрациях.
8. Возникновение послеоперационных мозговых дисфункций не зависит от характера онкологической патологии
9. Риск развития ОНМК в послеоперационном периоде выше у пациентов старшей возрастной категории
10. Введение Мексидола® у пациентов в предоперационном периоде у пациентов с онкологическими заболеваниями оказывает антигипоксантное, нейропротекторное действие, что обеспечивает профилактику послеоперационных мозговых дисфункций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федоров С.А., Большедворов Р.В., Лихванцев В.В. Причины ранних расстройств психики больного после плановых операций, выполненных в условиях общей анестезии. Вестник интенсивной терапии. 2007. № 4. С. 70–72.
2. Цыган Н.В. Повреждение и защита головного мозга при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения (экспериментально-клиническое исследование). Автореферат дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2014.
3. Шарипов Р.А., Челпанов П.Н. Ранние послеоперационные когнитивные дисфункции при расширенных реконструктивно-пластических операциях, проводимых в условиях длительной комбинированной многокомпонентной анестезии. Практическая медицина. 2014. № 2(78). С. 115–119.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ

Е.А. АНТИПЕНКО[1], К.С. КОМШИНА[1], И.В. ЧУДАКОВА[1], А.В. ДЕРЮГИНА[2]
[1]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России
[2]ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

Цель исследования – оценить терапевтические эффекты препарат Мексидол® в составе комплексной терапии сосудистой деменции.

Материал и методы. В рамках исследования наблюдались 40 пациентов среднего возраста 67,5 лет с сосудистой деменцией легкой и средней степени тяжести. Пациенты случайным образом были разделены на две группы по 20 человек. Все пациенты получали базовую и стандартную патогенетическую терапию. Первая группа (основная), в отличие от второй (контрольной), помимо этого, получала Мексидол® по 10 мл внутривенно капельно на протяжении 10 дней, далее внутрь по 2 таб. 3 раза/сут в течение 3 мес. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и клинической картине заболевания. Динамика исследуемых показателей оценивалась на 3 визитах: до начала лечения (день 0); по окончании курса стационарного лечения (день 14); через 90 дней после выписки из стационара (день 105).

Результаты. Исследование продемонстрировано плейотропное действие Мексидола®. Так, помимо потенцирующего прокогнитивного действия, выявлены вегетотропный и противотревожный эффект препарата. Выявлены хронологические различия в наступлении прокогнитивного и большинства регуляторных физиологических эффектов Мексидола® и дозозависимость в отношении когнитивного дефекта и тревожных проявлений. Клинические эффекты препарата, по-видимому, являются следствием его мембранопротективного и стресс-модулирующего воздействия.

Заключение. Мексидол® можно рекомендовать к широкому применению в составе комплексной терапии у пациентов с постинсультной сосудистой деменцией.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, сосудистая деменция, Мексидол®.

Деменцию и цереброваскулярные заболевания можно считать «конкурентами» за право называться важнейшей медико-социальной проблемой неврологии. Это связано с увеличением распространенности этих состояний и с их тяжкими последствиями для пациента, его родственников и общества в целом. Сосудистая деменция – второй по частоте встречаемости этиологический вариант деменции, который является частым исходом цереброваскулярной патологии. В европейской популяции частота деменции составляет 6,4%, четверть этих пациентов страдает сосудистой деменцией. Термин «сосудистая деменция» объединяет группу состояний, проявляющихся развитием деменции вследствие нарушения кровоснабжения головного мозга.

Согласно МКБ-10 к обязательным критериям постановки диагноза «сосудистая деменция» относятся:

- диагноз синдрома деменции;
- неравномерное поражение высших корковых функций с более тяжелым поражением одних когнитивных сфер и относительной сохранностью других;
- признаки очагового поражения головного мозга, по крайней мере одно из следующих:
  - односторонний спастический парез конечностей;
  - анизорефлексия;
  - симптом Бабинского;
  - псевдобульбарный паралич;
- анамнестические, клинические или инструментальные признаки сосудистого поражения головного мозга, которое лежит в основе деменции.

Патоморфологическим субстратом сосудистой деменции может быть как очаговое (в виде единичных или множественных инфарктов, реже кровоизлияний) поражение головного мозга, так и диффузное поражение белого вещества.

В зависимости от клинико-патоморфологического варианта сосудистой деменции характер течения заболевания и реакция на проводимую терапию могут различаться.

Ключевым патофизиологическим механизмом повреждения нервной ткани вследствие острого или хронического дефицита кровоснабжения служит гипоксия. Снижение энергообеспечения нейронов в условиях ишемии приводят к нарушению метаболического, нейромедиаторного и оксидативного баланса клеток. В связи с этим наряду с холинергическими препаратами и ингибиторами эксайтотоксичности в качестве патогенетической терапии при сосудистой деменции широко используются нейроцитопротекторы – нейротропные вещества центрального действия с метаболическими эффектами, снижающие патохимические реакции гипоксии. Их рекомендуется включать в состав комплексной терапии с целью коррекции клеточного и мембранного гомеостаза и потенцирования эффектов специфической терапии.

Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат) – оригинальный отечественный препарат, по своим фарамакологическим свойствам полностью отвечающий критериям нейроцитопротектора. Ведущие фармакодинамические свойства препарата – антиоксидантное и противогипоксическое действие. Мексидол® обладает уникальной особенностью воздействия на мембраны – он повышает их эластичность и снижает вязкость, что приводит к улучшению лиганд-рецепторных связей и обеспечивает плейотропность препарата. Активация энергосинтезирующих функций митохондрий и модулирующее воздействие на работу рецепторных комплексов позволяет отнести Мексидол® к группе неспецифических антигипоксантов. В связи с этим препарат показан при острой и хронической ишемии головного мозга, вегетативно-сосудистой дистонии, невротических и тревожных расстройствах, интоксикациях.

Цель исследования – оценить терапевтические эффекты Мексидола® в составе комплексной терапии сосудистой деменции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе Регионального сосудистого центра Нижегородской областной больницы им. Семашко наблюдались 40 пациентов (18 женщин и 22 мужчины) в возрасте 52–78 лет (средний возраст 67,5 лет) с сосудистой деменцией легкой и средней степени тяжести (показатель по краткой шкале оценки психологического статуса MMSE от 16 до 23 баллов). Ведущими этиологическими факторами развития сосудистой деменции были артериальная гипертензия и атеросклероз сосудов головного мозга. Все пациенты перенесли ишемический инсульт в сроки от 3 до 12 мес до включения в исследование. Когнитивный дефект появился или значительно увеличился после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), что подтверждалось данными анкеты Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): ее показатель не превышал 90 баллов, что соответствовало либо отсутствию когнитивных нарушений до инсульта, либо их степени когнитивных расстройств не выше умеренных.

В исследование не включались пациенты с тяжелой степенью деменции, не позволяющей провести необходимые тесты и требующей назначения специфической терапии, с выраженной афазией, а также больные клинически выраженной депрессией, нуждающиеся в приеме антидепрессантов.

Пациенты случайным образом были разделены на две группы по 20 человек, рандомизация проводилась методом конвертов. Все пациенты получали базовую терапию, направленную на коррекцию артериального давления и липидного обмена. В течение месяца до включения в исследование и всего периода наблюдения схемы базовой терапии не изменялись. Также пациенты получали стандартную патогенетическую терапию, включавшую Актовегин® внутривенно капельно в дозе 400 мг в сутки и Глиатилин внутримышечно 1000 мг в сутки в течение 10 дней.

Первая группа (основная), помимо базовой и патогенетической терапии, получала Мексидол® по 10 мл внутривенно капельно на протяжении 10 дней, далее внутрь по 2 таб. 3 раза/сут в течение 3 мес. Вторая группа (группа сравнения) получала только базовую и стандартную патогенетическую терапию.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту и клинической картине заболевания.

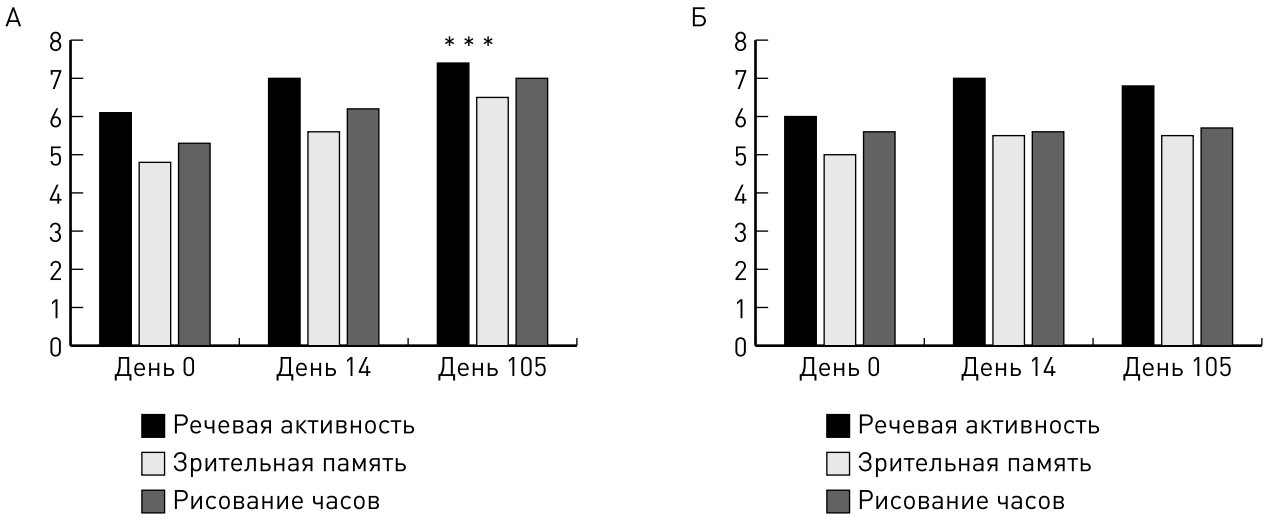
За время наблюдения динамика исследуемых показателей оценивалась на 3 визитах:

- первый визит проводился при поступлении в стационар до начала лечения (день 0);
- второй визит – по окончании курса стационарного лечения (день 14);
- третий визит – через 90 дней после выписки из стационара (день 105).

В ходе исследования анализировалась динамика следующих показателей:

1. когнитивный статус – по Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE), Монреальской шкале оценки когнитивного статуса (МоСа), тесту 3 КТ;
2. психоэмоциональный статус – по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS);
3. вегетативный статус – с помощью подсчета индекса Кердо;

Рис. 1. Динамика показателей теста 3 КТ в основной группе (А) и в группе сравнения (Б)



4. неврологический статус – с помощью подсчета суммарного балла выраженности неврологической симптоматики;
5. повседневная активность – по шкале оценки функционального статуса в условиях стационара;
6. морфофункциональные свойства эритроцитов – исследование электрофоретической подвижности и агрегации эритроцитов, концентрации в них аденозинтрифосфата (АТФ) и 2,3-дифософглицерата (2,3-ДФГ).

Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом при ГБУЗ НО НОКБ им. Н.А. Семашко (протокол от 25.02.2017 № 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исходных показателях когнитивного статуса достоверных различий между сравниваемыми группами не было. В обеих группах отмечена положительная динамика по шкале 3 КТ через 14 дней, однако на третьем визите дальнейшее статистически значимое улучшение (p=0,03) выявлено только в основной группе, продолжавшей пероральный прием Мексидола® (*рис. 1*).

По данным шкалы MMSE в обеих группах имелось некоторое повышение показателей на 14-й день (на 0,8 балла в основной группе и на 0,9 балла во второй), не достигавшее уровня статистической значимости, однако на 105-й день в основной группе показатель возрос на 1,3 балла, чего не было отмечено в группе сравнения (p=0,04).

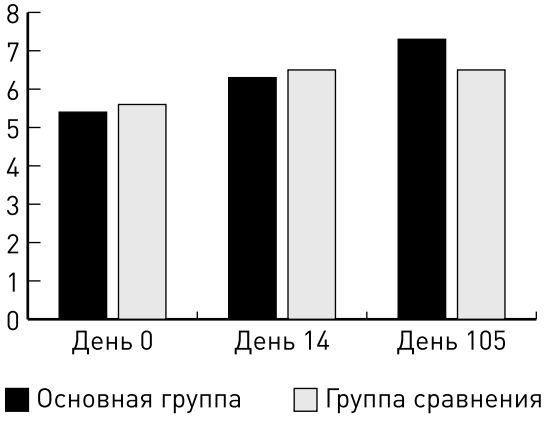
Через 14 дней терапии отмечено существенное уменьшение выраженности проявлений тревоги (1,3±0,3 балла) в основной группе, получавшей Мексидол® внутривенно капельно. При этом наблюдалось снижение тревоги до нормального уровня (⩽5 баллов по шкале HADS) у всех пациентов с субклиническим уровнем тревоги. У больных с клиническим уровнем тревоги (>9 баллов по шкале HADS) такой результат зафиксирован не был. Этим пациентам в дальнейшем был рекомендован прием транквилизаторов.

У пациентов с субклиническим уровнем депрессии какая-либо динамика показателей по шкале HADS выявлена не была.

У пациентов основной группы при дальнейшем наблюдении имелась более выраженная динамика по шкале оценки повседневной активности, достоверно отличавшаяся от группы сравнения (p=0,03) (*рис. 2*).

Следует отметить вегетотропное действие Мексидола® при продолженной терапии, проявлявшееся в уменьшении вегетативного

Рис. 2 . Динамика показателей повседневной активности в группах сравнения



дисбаланса. Так, величина индекса Кердо к 105-му дню в основной группе снизилась на 5,4±3,2 балла, тогда как в группе сравнения лишь на 1,2±1,2 балла (p=0,5). Вегетативный дисбаланс носил характер симпатикотонии у 50% пациентов, у 35% обследованных пациентов имелась парасимпатикотония, еще 15% пациентов не имели грубого вегетативного дисбаланса (вегетативные индекс Кердо в пределах от -10 до +10). Корректирующее действие терапии зафиксировано только у пациентов с симпатикотонией, что, возможно, ассоциировано с противотревожным эффектом Мексидола®.

Известно, что морфофункциональные свойства мембраны эритроцитов являются показателем гомеостаза организма. Электрофоретическая подвижность эритроцитов (ЭФПЭ) может использоваться как индикатор активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Нами было обнаружено модулирующее влияние Мексидола® в отношении адаптивных реакций. Так, у пациентов с избыточно повышенной ЭФПЭ, свидетельствовавшей о гиперактивации стрессовой системы, отмечено ее снижение на фоне продолженной терапии, а при истощении адаптивных реакций, на что указывало избыточное снижение ЭФПЭ, отмечено приближение показателей к физиологическому коридору.

Изменение ЭФПЭ сопровождалось однонаправленным изменением концентрации АТФ и 2,3-ДФГ в эритроцитах. Было показано, что в ходе проводимого лечения сниженное содержание АТФ и 2,3 ДФГ к 14-му дню восстанавливалось до физиологической нормы, тогда как к 105-му дню только в основной группе, получавшей Мексидол®, концентрация АТФ продолжала увеличиваться и составила 173% относительно исходного уровня (2,72±0,19 против 1,57±0,17 мкмоль/мл, p <0,05); для концентрации 2,3-ДФГ аналогичный прирост составил 60% (3,61±0,23 против 2,26±0,13 мкмоль/мл, p <0,05).

В основной группе обнаружено снижение агрегационной активности эритроцитов крови. Средний показатель агрегации эритроцитов составлял 79,5±2,2% до начала лечения, снизился до 74,3±2,5% на 14-й день и оставался на таком уровне на 105-й день – 74,1±2,4%, достоверно отличаясь от исходного показателя (p=0,03). В группе сравнения достоверная динамика этого показателя выявлена не была.

Снижение уровня агрегации эритроцитов на фоне увеличения в них органических фосфатов свидетельствует об улучшении кислородтранспортной функции крови при применении Мексидола®. Так, уменьшение агрегации эритроцитов оказывает влияние на микроциркуляцию, снижает вязкость крови. Агрегация эритроцитов, усиленная при патологии, может быть связанна с изменениями функциональной активности клеток. В свою очередь, увеличение концентрации АТФ и 2,3-ДФГ под действием Мексидола®, вероятно, обусловлено усилением гликолиза в клетках, что оказывает модулирующее действие на мембрану, увеличивая деформацию клеток, а рост содержания 2,3ДФГ способствует отдачи кислорода тканям. Выявленные процессы позволяют относить препарат к средствам патогенетической терапии при сосудистой деменции, поскольку наблюдается существенное его влияние на гемодинамику, а значит, на перфузию тканей организма и снижение гипоксии.

В ходе проведенного исследования значимых нежелательных явлений, связанных с приемом Мексидола®, не наблюдалось. У 3 пациентов основной группы отмечалась повышенная сонливость в первые 2–3 дня внутривенного капельного введения препарата, что не потребовало его отмены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, продемонстрировано плейотропное действие Мексидола® у пациентов с сосудистой деменцией. Помимо потенцирующего прокогнитивного действия в отношении ноотропной терапии, выявлены вегетотропный и противотревожный эффект препарата.

По-видимому, клинические эффекты Мексидола® – следствие особенностей его цитопротективной активности, в частности, мембранопротективного и стресс-модулирующего воздействия. Ранее нами исследовалась динамика стрессовых реакций у пациентов с додементными формами хронической ишемии головного мозга при применении Мексидола®, в результате чего было показано стресс-лимитирующее действие препарата. В представленной работе продемонстрировано стресс-лимитирующее действие препарата у пациентов с сосудистой постинсультной деменцией легкой и средней степени тяжести.

Следует отметить хронологические различия в наступлении прокогнитивного и большинства регуляторных эффектов Мексидола®. Так, вегетотропное и мембранопротективное действие реализуется именно при продолжительной терапии препаратом (в течение не менее 2 мес). В то же время уменьшение когнитивного дефекта и тревожных проявлений имеет четко определенную дозозависимость и проявляется на фоне внутривенного капельного введения достаточно высоких доз Мексидола®

Таким образом, Мексидол® можно рекомендовать к широкому применению в составе комплексной терапии у пациентов с постинсультной сосудистой деменцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антипенко Е.А., Дерюгина А.В., Густов А.В. Системное стресс-лимитирующее действие мексидола при хронической ишемии головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. № 4. С. 28–31.
2. Афанасьев В.В., Баранцевич Е.Р., Вишневецкая Т.П. Азбука нейроцитопротекции. СПб: издательский дом СТЕЛЛА, 2016. 280 с.
3. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. № 12. С. 86–90.
4. Крылов В.Н., Дерюгина А.В., Антипенко Е.А. Электрофоретическая подвижность эритроцитов как способ оценки функции коры надпочечников при стрессовых и патологических состояниях организма. Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова. 2013. Т. 9, 2. С. 39–42.
5. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 256 с.
6. Мороз В.В., Голубев А.М., Афанасьев А.В., Кузовлев А.Н., Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Черныш А.М. Строение и функции эритроцита в норме и при критических состояниях. Общая реаниматология. 2012. № 1. С.52–60.
7. Пирадов М.А., Танашян М.М., Домашенко М.А., Сергеев Д.В., Максимова М.Ю. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2015. Т. 9. № 1. С. 41–50.
8. Смирнова И.Н., Фёдорова Т.Н., Танашян М.М., Суслина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Атмосфера. Нервные болезни. 2006. № 1. С. 33–36.
9. Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 536 с.
10. Федин А.И., Румянцева С.А. Применение антиоксиданта Мексидол у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Методические рекомендации. 2002.
11. Lobo A., Launer L.,Fratiglioni L. et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe. Neurology. 2000; 4(5): 4–9.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В ПЕРВИЧНОМ ЗВЕНЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Л.М. АНТОШИНА
ГУЗ «Поликлиника № 20», г. Волгоград

В статье рассмотрены вопросы использования препарата Мексидол® в поликлинической практике при головной боли, астении, черепно-мозговых травмах, рассеянном склерозе и острых нарушениях мозгового кровообращения. Изложены данные исследований, проведенных автором, свидетельствующие о том, что Мексидол® способствует более быстрому восстановлению пациентов при широком спектре распространенных неврологических заболеваний.

Ключевые слова: головная боль, астения, черепно-мозговая травма, рассеянный склероз, острые нарушения мозгового кровообращения, Мексидол®.

Головная боль может быть проявлением целого ряда заболеваний. В разных странах мира, по данным статистики, ею страдают от 25 до 40% населения. Вторичные головные боли составляют 8–15% среди всех цефалгий.

Одна из важных проблем неврологии – гемодинамические нарушения при дегенеративных поражениях шейного отдела позвоночника, так как компрессия экстравазальной части вертебробазилярной системы приводит к расстройствам гемодинамики в полости черепа различной степени выраженности. На сегодня наиболее изучен синдром позвоночной артерии, встречающийся в половине случаев. Роль расстройств венозного мозгового кровообращения в происхождении, течении и клиническом определении сосудистой патологии головного мозга длительное время недооценивалась, и до настоящего времени эти расстройства часто не распознаются.

Венозная дисциркуляция в полости черепа – еще одна из причин головной боли. Обычно она является не самостоятельным заболеванием, а осложнением других патологий, связанных с нарушением экстракраниального и интракраниального венозного оттока. Что касается нарушений венозного оттока в вертебробазилярной системе, то они чаще всего обусловлены дегенеративно-дистрофическими изменениями на уровне шейного отдела позвоночника. Это связано с тем, что большая часть экстракраниального отдела позвоночной артерии в сопровождении вегетативного сплетения и позвоночных вен проходит в подвижном узком костном канале, образованном отверстиями в поперечных отростках шейных позвонков. Поэтому даже незначительные разрастания крючковидных отростков могут травмировать сосудисто-нервный пучок, непосредственно сдавливая или раздражая симпатическое сплетение. Боль может быть обусловлена патологией различных структур – межпозвонковых дисков, передней и задней продольных связок, твердой мозговой оболочки и др. К основным процессам, определяющим эту патологию, относятся остеохондроз, деформирующий спондилез, деформирующий спондилоартроз, первичный деформирующий остеоартроз позвоночника и оссифицирующий лигаментоз позвоночника (фиксирующий лигаментоз, болезнь Форестье). При дегенеративных изменениях на уровне шейного отдела позвоночника наиболее частыми непосредственными причинами патологического воздействия на позвоночные артерии и вены становятся унковертебральный артроз, а также патологическая подвижность в позвоночном сегменте. Нарастающий венозный застой сопряжен с нарушением церебрального метаболизма, развитием гипоксии и гиперкапнии, повышением венозного и внутричерепного давления.

Следует также подчеркнуть, что мышечно-тонические и миофасциальные расстройства на уровне шейного отдела позвоночника оказывают рефлекторные и физические влияния на экстра- и интракраниальные сосуды брахиоцефальной системы и являются одной из причин формирования дисциркуляторной венозной энцефалопатии. Длительно существующие функциональные биомеханические нарушения на уровне шейного отдела позвоночника ведут к нарушению кровообращения в вертебробазилярной системе, затруднению венозного оттока из полости черепа и формированию синдрома внутричерепной гипертензии. Это обусловлено, во-первых, вазо-

моторными изменениями в стволе позвоночной артерии или дистальных сосудах вертебробазилярного бассейна, а во-вторых, компрессией позвоночной артерии в результате тонического сокращения нижней косой мышцы головы и передней лестничной мышцы. Функциональные биомеханические нарушения на уровне шейного отдела позвоночника обусловливают постуральный дисбаланс мышц шейно-плечевой области, что также способствует затруднению венозного оттока из полости черепа.

Таким образом, болевой синдром при остеохондрозе шейного отдела позвоночника является полиморфным, складывается из миофасциального, корешкового и сосудистого компонентов.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕКСИДОЛА® ПРИ ГОЛОВНОЙ БОЛИ

Мною наблюдались 20 пациентов с головной болью, которые были разделены на основную (10 пациентов) и контрольную (n=10) группы. Больные контрольной группы получали дегидратационные, венотонизируюшие средства, НПВП, а также немедикаментозные методы – физиотерапию, лечебную физкультуру, лечебный массаж. Пациентам основной группы дополнительно к этому был назначен Мексидол®.

До и после лечения проводилось клинико-нейрофизиологическое обследование пациентов, включая дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и вен на экстракраниальном уровне. Обследование позволило определить роль затрудненного венозного оттока по позвоночным венам в формировании головных болей. Результаты терапии показали, что добавление Мексидола® повышает ее эффективность. Исследовались пациенты с наличием дегенеративно-дистрофических изменений шейного отдела позвоночника, клиническими проявлениями венозной дисциркуляции в полости черепа. Оценка состояния больных до и после курса лечения включала комплексное нейроортопедическое обследование, определение интенсивности головной боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), изучение эмоционального состояния пациентов. Всем больным проводилось рентгенологическое исследование и магнитно-резонансная томография (МРТ) шейного отдела позвоночника.

Также всем пациентам было проведено дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и вен. До начала лечения все пациенты предъявляли жалобы на тупые головные боли диффузного характера, более выраженные в утренние часы. Интенсивность головной боли по ВАШ в основной и контрольной группах была сопоставимой и составляла 4,2±0,3 и 4,5±0,4 балла соответственно. Головная боль усиливалась после длительного пребывания в горизонтальном положении, при наклоне головы, кашле, натуживании, эмоциональной и умственной нагрузках, в жарком помещении. Головная боль носила длительный характер и описывалась как «распирающая», «давящая на глаза», сопровождалась чувством «тяжести», «неясности в голове». У 7 (35%) больных цефалгии сопровождались умеренно выраженным «шумом в голове», у 16 (80%) было ощущение «заложенности ушей». Ухудшение зрения в виде «неясности зрения», «мушек» перед глазами отмечали 6 (30%) больных. Наряду с головной болью 13(65%) пациентов беспокоили затруднение концентрации внимания, рассеянность. Практически все жаловались на нарушения сна (поверхностный сон, головные боли при пробуждении, снижение уровня дневного бодрствования). Тяжесть в голове и головная боль у 9 (45%) пациентов уменьшались после приема крепкого чая или кофе. На боли в шейном отделе позвоночника жаловались 13 (65%) пациента

Клиническое обследование неврологического статуса пациентов позволило выявить следующие синдромы:

- мышечно-тонический синдром на уровне шейного отдела позвоночника – у 17 (85%) пациентов;
- миофасциальный синдром на уровне перикраниальной мускулатуры – у 18 (90%);
- вестибулярный синдром – у 11 (55%);
- хронической энцефалопатии – у 9 (45%);
- астенический – в 100% случаев.

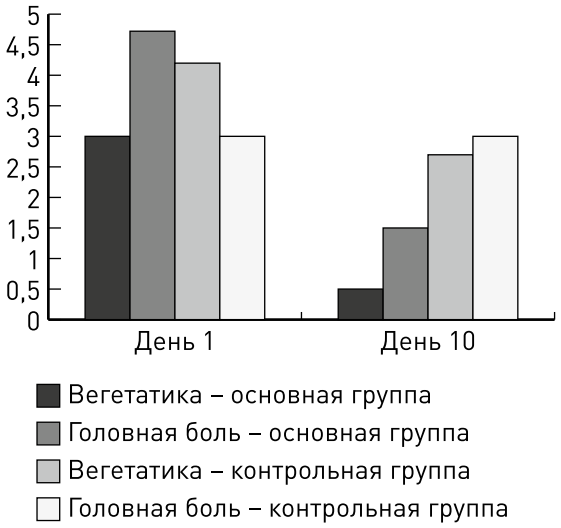
При рентгенологическом исследовании шейного отдела были установлены признаки дегенеративно-дистрофических изменений у 19 (95%) пациентов, деформирующего спондилеза – у 15 (75%), деформирующий спондилоартроз – у 15 (75%), нестабильность в шейном отделе позвоночника – у 3 (15%) больных.

По данным МРТ, у 6 (30%) больных имелись грыжи дисков на уровне CIV–CVI позвонков, у всех пациентов выявлялись протрузии межпозвонковых дисков на уровне шейного отдела позвоночника.

Состояние кровотока по магистральным экстракраниальным артериям головы у обследуемых обеих групп характеризовалось относительно низкой частотой стенозирующего поражения. Только у 5 (25%) пациентов имелись признаки стенозирования сонных или позвоночных артерий, при этом преобладали проявления гемодинамически незначимых изолированных стенозов внутренних сонных артерий. Скорость кровотока по сосудам систем сонных артерий была в пределах нормальных значений, а в артериях вертебробазилярной системы была несколько снижена.

После 10-дневного курса лечения в обеих исследуемых группах наблюдалось клиническое улучшение у 82% пациентов, что выражалось

Рис. 1. Интенсивность головной боли и вегетативных проявлений до и после назначения Мексидола®



в уменьшении выраженности болевого синдрома. Интенсивность головной боли по ВАШ в основной группе после курса комплексного лечения с включением Мексидола оценивалась в 1,0±0,5 балла, в контрольной – в 2,0±0,4 балла (*рис. 1*). У 3 (15%) пациентов контрольной группы сохранялись жалобы на чувство «тяжести» и «неясности в голове», тогда как в основной группе эти жалобы сошли на нет. При пальпации перикраниальной мускулатуры, мышц шеи и плечевого пояса отмечалось уменьшение их напряжения и болезненности (примерно в равной степени в обеих исследуемых группах).

Помимо более выраженного снижения интенсивности болевого синдрома, у пациентов основной группы отмечался отчетливый регресс вегетативных синдромов, улучшился ночной сон, повысились общий тонус и настроение, улучшилась способность к концентрации внимания и повысилась работоспособность.

В контрольной группе сохраняющиеся эмоциональные и парасомнические расстройства препятствовали более скорому наступлению положительного клинического эффекта.

При проведении контрольного дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий и вен на экстракраниальном уровне после проведенного курса лечения (через 15 дней) достоверных изменений количественных показателей гемодинамики выявлено не было, хотя наблюдалась тенденция к снижению высоких линейных скоростных показателей по позвоночным венам.

С учетом данных клинического и инструментального обследования пациентов с головной болью было выявлено позитивное терапевтическое влияние на их состояние Мексидола® – препарата, обладающего антигипоксантными, антиоксидантными и нейропротективными свойствами. Включение его в комплексную терапию головных болей, обусловленных дегенеративными изменениями шейного отдела позвоночника со вторичными нарушениями венозного оттока, позволило повысить эффективность лечения. Мягкий транквилизирующий, анксиолитический и вегетокорректирующий эффекты препарата позволили улучшить качество жизни пациентов во время лечения, а также провести более полный комплекс реабилитационных мероприятий.

Полученные результаты позволяют рекомендовать применение Мексидола® в комплексной терапии головных болей, обусловленных дегенеративными изменениями шейного отдела позвоночника со вторичными нарушениями венозного оттока. Рекомендуемый режим дозирования препарата: 200 мг 5% инъекционного раствора на физиологическом растворе, внутривенно струйно утром и 100 мг (2 мл) внутримышечно вечером в течение 10 дней.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕКСИДОЛА® ПРИ АСТЕНИИ

Другая серьезная проблема в поликлинической практике – астения. В ее развитии важную роль играют нарушения функции биологических часов (биологических ритмов), которые возникают при быстрой смене часовых поясов, работе в разные смены, в пожилом возрасте.

Астенические состояния отличаются многообразием проявлений в зависимости от перенесенного инфекционного заболевания, соматического статуса, стресса, физической и эмоциональной нагрузки и других факторов.

Помимо усталости, отсутствия мотиваций, при астении отмечаются расстройства сна, сексуальной функции, снижение памяти, внимания, физической выносливости, аппетита. Все эти многообразные состояния объединяет слабость нервных процессов, которая проявляется отсутствием чувства внутреннего комфорта, наличием «нервности», повышенной раздражительности, утомляемости, снижения работоспособности, внимания, «неяркости» восприятия окружающей действительности, повышенной реакцией на отдельные резкие звуки, световые раздражения, эмоциональной лабильностью, повышенной обидчивостью, ранимостью, огорчениями при малейших затруднениях в осуществлении своих намерений, ожиданий, расстройствами произвольного внимания, повышенной отвлекаемостью.

Астения наблюдается у всех категорий населения. На долю связанных с астенией жалоб приходится более 60%. Нередко астенические состояния служат предвестниками грядущего заболевания. Ведущее значение в развитии астении принадлежит нарушению функции ретикулярной

активирующей системы – плотной нейрональной сети, ответственной за управление энергетическими ресурсами организма. Она вовлечена в контроль над координацией произвольных движений, автономную и эндокринную регуляцию, сенсорное восприятие, запоминание, активацию коры головного мозга. В структуру астенического синдрома входят:

- повышенная утомляемость, истощаемость, отсутствие внутренней готовности к выполнению той или иной деятельности, снижение четкости, активности и концентрации внимания, вследствие чего нарушается память, появляются ошибки при выполнении сложной деятельности, снижается уровень общего самочувствия, который отражается на настроении, восприятии окружающего;
- повышенная раздражительность, возбудимость, количественная выраженность неадекватности реакций на окружающую действительность, в силу чего развивается своеобразная функциональная дезадаптация;
- возможность наличия соматовегетативных расстройств разнообразного характера.

При постинфекционной астении рекомендуется следующий режим дозирования Мексидола®: 125–250 мг (1–2 таб.) 3 раза/сут в течение 2–4 нед.

При травматической энцефалопатии расстройства носят более грубый и глубокий характер, дезадаптируют человека. В клинической картине присутствуют постоянная общая слабость, снижение памяти, сужение круга интересов, эмоциональная неустойчивость или, наоборот, преходящее вялое безразличие. Затруднено усвоение новых навыков, выражены различного рода вегетативные дисфункции.

Посттравматическая астения, или церебрастения, длится месяцами. Она начинает доминировать в клинической картине после редукции острой симптоматики. Церебрастения компенсируется в период лечения, при благоприятных, щадящих условиях и обостряется при незначительных нагрузках, простудных заболеваниях. Также ее обострения обусловлены гипоксией тканей мозга, истощаемостью нейронов и нарушением вследствие этого диэнцефальных функций, циркуляции спинномозговой жидкости (гипертензия), кровообращения. Расстройства часто носят гиперстенический характер, раздражительность, как правило, доминирует над слабостью. Несдержанность, обидчивость, вспышки конфликтности часто временно редуцируются по причине истощаемости ЦНС. Нетерпимость, повышенная отвлекаемость в процессе выполнения любой работы дома и на работе приводит к усталости. Возникающие чувства усталости, разбитости, головная боль требуют отдыха после рабочего дня.

Нарушение сна при астении проявляется затрудненным засыпанием с наплывом непроизвольных образных представлений, ночных кошмаров, утром при пробуждении отсутствует чувство отдыха, свежести. У пациентов выражены различные вегетативные дисфункции, особенно потливость, обостряющиеся при волнениях, умственной и физической напряженности. Часто возникают головные боли распирающего характера (при неврастении типа сжимающего обруча), которые усиливаются при перемене погоды, в жару.

Резкая смена временных поясов также вызывает астенические состояния. Особенно часто эти расстройства возникают при возврате домой после длительной командировки и отличаются длительным реадаптационным периодом астенических проявлений.

Астенические состояния, протекающие на фоне сосудистых поражений сосудов головного мозга, схожи по клинике с посттравматическими состояниями (так как и при посттравматических расстройствах присутствует сосудистый компонент).

Клиническая картина астенических расстройств утяжеляется, если у пациента имеются и гипертоническая болезнь, и атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга.

Гипотонический вариант астенических состояний характеризуется наличием в клинической картине приступов сонливости, полуобморочных состояний, раздражительности, слабости, нарушений сна (бессонница ночью, сонливость в дневное время), ипохондрическим характером переживаний пациента.

Таким образом, описывая астенический синдром у больных с атеросклерозом сосудов головного мозга, гипертонической болезнью, зачастую практически невозможно разделить симптомы, относящиеся к астеническим нарушениям или проявлениям соматических расстройств. Более того, астения усугубляет течение основного заболевания, а соматическая патология определяет характер симптомов астении, зачастую маскируя их под основную нозологию.

В случае астении Мексидол® успешно «работает» в комплексе с другими видами лечения, а в некоторых случаях и в виде монотерапии, прицельно воздействующей на патогенетические звенья симптоматических нарушений (гипоксию, сосудистые нарушения, истощение энергоресурсов нейронов с затруднением восполнения). Транквилизирующие, анксиолитические, антигипоксантные свойства Мексидола® определяют эффективность его применения при невротических расстройствах.

При органическом астеническом синдроме в комплексной терапии Мексидол® используют по 250 мг (2 таб.) 2–3 раза/сут в течение не менее 4–6 нед. При функциональном характере асте-

нических нарушений допустимо использование Мексидола® в качестве монотерапии по 125 мг (1 таб.) 3 раза/сут на протяжении 2–4 нед.

Из всего перечисленного можно сделать вывод, что Мексидол® как антиоксидант, антигипоксант и ноотроп оказывает влияние на патогенез основного заболевания. Кроме того, его транквилизирующий, антистрессорный, анксиолитический и прежде всего энергезирующий эффекты позволяют считать его препаратом выбора при астенических состояниях, сопровождающих сосудистые поражения головного мозга.

Режим дозирования Мексидола® при астенических состояниях на фоне сосудистых поражений головного мозга: 250 мг (2 таб.) 2–3 раза/сут курсом не менее 4–6 нед

Мексидол® не снижает когнитивных способностей, а, наоборот, повышает их, в связи чем нет противопоказаний к его назначению водителям и людям, занятых в профессиях, требующих повышенного внимания. Препарат не обладает миорелаксирующим действием, т.е. не вызывает чувства мышечной слабости, психической заторможенности.

В клинике сосудистых заболеваний стоит остро целесообразность применения транквилизаторов при астенических расстройствах. К сожалению, они зачастую хоть и снижают раздражительность и тревогу, но действуют при этом миорелаксирующе, что субъективно воспринимается больными как слабость, заторможенность, отсутствие свежести, снижение жизненного тонуса, яркости, воспринимаемости окружающей действительности. Во-вторых, традиционные транквилизаторы не всегда полностью сочетаются с основными лекарственными препаратами, и происходящие при этом лекарственные взаимодействия плохо отражаются на самочувствии больных. В этом плане Мексидол® как средство, обладающее в том числе транквилизирующими свойствами, имеет очевидные преимущества: снимая астенические проявления, он улучшает самочувствие и качество жизни больных, положительно влияет на их работоспособность и жизненный тонус. Мексидол® увеличивает устойчивость внимания, его произвольность, повышает энергоресурсы клеток, тканей, организма в целом, жизненный тонус, жизненную активность. Препарат влияет и на восстановление эмоциональной сферы, чувственного реагирования, создает биологическую основу чувства радости жизни самой по себе, способствует сокращению периода реадаптации после смены часовых поясов.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕКСИДОЛА® ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ ТРАВМАХ

Среди травматических поражений головного мозга наибольший удельный вес приходится на легкие закрытые черепно-мозговые травмы (ЗЧМТ), к которым относятся сотрясение головного мозга и ушиб головного мозга легкой степени тяжести. Устойчивое увеличение распространенности как легкой ЗЧМТ, так и связанных с ней последствий является актуальным в настоящее время в неврологии. Негативное влияние перенесенной травмы на деятельность ЦНС может увеличиваться с возрастом, усугубляя дезорганизацию интегративной работы мозга. Характер и степень выраженности «болезни поврежденного мозга» обусловлены качественными изменениями и сниженными возможностями регуляции нейрофизиологических, нейроиммунных и нейроэндокринных процессов при последствиях ЗЧМТ. Даже легкая ЗЧМТ сопровождается изменениями в холинергических медиаторных системах, микроструктурными повреждениями и гибелью определенного количества нейронов.

Посттравматическая внутричерепная гипертензия (гипертензионно-гидроцефальный синдром) является результатом дисбаланса между ликворопродукцией и процессами абсорбции ликвора, что клинически проявляется головными болями, тошнотой, рвотой, приступообразными вегетативными пароксизмами. В связи с многосторонними иммунными, биохимическими и ликвородинамическими нарушениями при ЗЧМТ предлагаются различные концептуальные подходы для обеспечения адекватной нейропротекции.

При лечении последствий ЗЧМТ Мексидол® представляет интерес в связи с его высокой эффективностью как нейропротектора и отсутствием прямого стимулирующего эффекта на кору головного мозга.

В одном из исследований оценивался эффект Мексидола® у больных с синдромом внутричерепной гипертензии (ВЧГ) в отдаленном периоде после легкой ЗЧМТ. В составе комплексного лечения его получали 18 человек основной группы с перенесенным сотрясением головного мозга. Диагноз был установлен на основании жалоб, анамнеза, неврологического осмотра, исследования глазного дна, ультразвуковой транскраниальной допплерографии (УЗДГ), осуществляемой для определения состояния интракраниальных сосудов, проведением рентгеновского обследования. Больные из контрольной группы (n=6) не получали Мексидол®. Пациенты обеих групп были сопоставимы по тяжести и длительности заболевания, возрасту и сопутствующей патологии.

При обращении в поликлинику больные предъявляли жалобы на головные боли, чаще приступообразные, локальные и диффузные, головокружения чаще несистемного характера, эпизоды атаксии вестибуломозжечкового характера. В неврологическом статусе наблюдались перманентные и пароксизмальные вегетативные

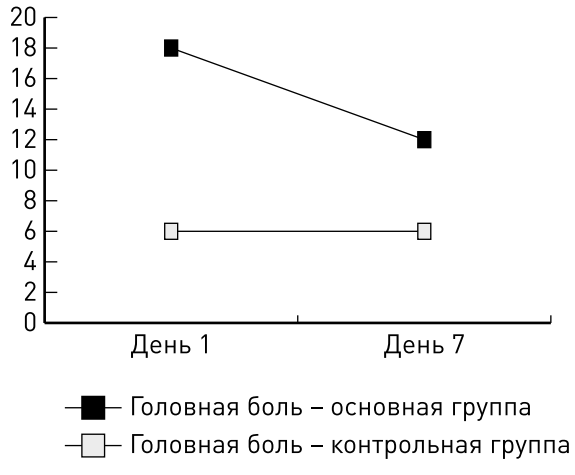
нарушения и легкая рассеянная очаговая неврологическая симптоматика (нистагм, анизорефлексия и др.).

На фоне проводимого лечения в обеих группах было отмечено улучшение самочувствия больных, уменьшение головных болей и вестибулоатактических расстройств, у пациентов регрессировала очаговая неврологическая симптоматика. Однако у 12 из 18 больных основной группы, получавших Мексидол®, положительная динамика регистрировалась на неделю раньше, чем в группе контроля, и достигнутые результаты имели более стабильные характеристики после окончания курса лечения (*рис. 2*). У 6 человек контрольной группы после отмены лечения чаще отмечались такие симптомы, как головная боль, тяжесть в голове («будто привязали гирю к затылку»), повышенная утомляемость, чувство давления на глаза, усиление головной боли при любой нагрузке – эмоциональной, умственной, физической. Кроме того, у 12 пациентов основной группы наблюдался регресс сопутствующих астеновегетативных, астеноневротических и диссомнических нарушений, что, очевидно, обусловлено анксиолитическим, вегетонормализующим и легким транквилизирующим действием Мексидола®.

Уже после первого курса лечения в основной группе был выявлен прогресс на краниограмме: менее выраженное усиление сосудистого рисунка и менее выраженные (вплоть до отсутствия) пальцевые вдавления.

Как было установлено ранее, снижение адаптационных возможностей мозга обусловлено нарушениями проницаемости ГЭБ при интоксикациях, инфекциях, психоэмоциональном стрессе, нейроэндокринных изменениях. В результате происходят нарушения ликвородинамики, повышение внутричерепного давления, зачастую сопровождающиеся гидроцефалией. Поражение

Рис. 2. Тенденция внутричерепной гипертензии до и после назначения Мексидола®



нервной системы, тесно связанной с другими ведущими управляющими системами организма (нейроиммунной и нейроэндокринной), сопровождается снижением иммунной защиты мозга, «каскадом» биохимических нарушений, приводящих к преждевременной гибели сначала глиальных клеток, а затем и нейронов мозга. Каждая стадия прогрессирования травматической болезни мозга, наряду с нейроиммунными нарушениями, сопровождается активизацией провоспалительных и торможением противовоспалительных цитокинов, развитием оксидантного стресса, нарушением адекватной работы мембран ГЭБ и клеток мозга.

Мною лично также было проведено длительное наблюдение за состоянием неврологического статуса больных с синдромом ВЧГ в отдаленном периоде легкой ЗЧМТ в условиях поликлиники с использованием МРТ. При назначении Мексидола® отмечался эффект снижения эпизодов повышения внутричерепного давления или же более легкое и кратковременное ухудшение состояния больного. Это позволяет заключить, что Мексидол® можно широко применять широко в амбулаторных условиях.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕКСИДОЛА® ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Рассеянный склероз (РС) – хроническое прогрессирующее заболевание, в основе которого лежат воспаление и диффузные дегенеративные изменения в головном и спинном мозге. В патогенезе РС наряду с дисбалансом основных иммунорегуляторных клеток (Т-хелперы/Т-супрессоры) огромное значение имеют свободно-радикальные процессы окисления, которые, воздействуя на мембраны нейронов и олигодендроглиоцитов, запускают процесс АДФ-рибозилирования, что приводит к истощению запасов АТФ, гибели клетки и высвобождению новых активных форм кислорода. Прежде всего страдают дыхательные ферменты митохондрий. Метаболический синдром усугубляется с длительностью заболевания. Неэкономичное расходование энергетических субстратов клеток и нарушение структурной целостности дыхательной цепи митохондрий ускоряет дегенеративные процессы, в том числе повреждение аксонов, что является трудно обратимым процессом и выражается в появлении грубых неврологических дефектов, приводящих к инвалидности.

Очевидна общая тенденция в сторону улучшения нейротрансмиттерной передачи в пределах пирамидной (ацетилхолин) и церебеллярной (серотонин) систем при снижении глутаматной эксайтотоксичности и сохранении тормозной медиации мозга. Поэтому одним из важных направлений терапии РС служит антигипоксант-

ная и антиоксидантная нейропротекция, которая может способствовать достижению и пролонгированию ремиссии заболевания.

Из 11 моих пациентов (7 женщин и 4 мужчин 26–57 лет), страдавших в течение 3–12 лет ремиттирующим течением РС, все принимали Мексидол® в дозе 400 мг внутривенно струйно утром и 200 мг внутримышечно вечером в течение 15 дней. По окончании курса терапии на основании клинических данных больные были разделены на 2 группы:

- первая группа (4 человека, 36,3%) – больные в стадии клинической ремиссии. Пациенты отмечали хорошее самочувствие. Неврологические симптомы определялись только в виде легкой пирамидной недостаточности, незначительной мозжечковой симптоматики;
- вторая группа (7 человек, 63,7%) – пациенты в стадии неполной клинической ремиссии. В их неврологическом статусе наблюдались нижний спастический парапарез, мозжечковая недостаточность (горизонтальный нистагм, мозжечковая походка, неустойчивость в позе Ромберга, ошибки при выполнении пальценосовой и коленно-пяточной проб, интенционное дрожание и атаксия) и когнитивно-мнестические проявления в форме снижения оперативной памяти.

Мексидол® у больных РС повышает резистентность организма к повреждающим факторам и оказывает церебропротекторное действие, что приводит к снижению основного патологического процесса при этом заболевании (демиелинизации) и создает условия для восстановления миелина (ремиелинизации). Таблетированное назначение препарата больным ремиттирующим РС в течение 30 сут способствует уменьшению тканевой гипоксии, ингибированию свободнорадикального окисления липидов, улучшению энергетического потенциала клетки, что приводит к уменьшению активного патологического процесса и достижению клинической ремиссии заболевания. Под влиянием Мексидола® при РС существенно улучшается функционирование нейротрансмиттерных систем, связанных с основным для этого заболевания пирамидно-мозжечковым неврологическим дефицитом, и уменьшается глутаматная эксайтотоксичность мозга, что является необходимым условием для восстановления утраченных функций.

Мексидол® определенно может быть рекомендован для сопутствующей терапии РС.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕКСИДОЛА® ПРИ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЯХ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

В Волгограде с 1998 г. кривая заболеваемости острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) резко пошла вверх. С 1999 по 2002 г. общее число пациентов, находящихся на лечении в неврологических службах поликлиник г. Волгограда, увеличилось в 2 раза, а больных ОНМК – примерно до 86% от числа всех инсультов; при этом летальность повысилась до 85%. Заболеваемость ОНМК в г. Волгограде регистрируется начиная с 40 лет, однако наибольшая доля заболевших выявлена в возрасте старше 70 лет.

В проведенном мною наблюдении в структуре ишемического инсульта у 11 пациентов (3,3 % от всех пациентов с этой патологией) была выявлена транзиторная ишемическая атака (ТИА), у 34 (10,2%) верифицирован малый инсульт (неврологическая симптоматика регрессировала в течение 3 нед от момента развития заболевания), у 287 (86,4%) – завершившееся ОНМК. В связи с этим кафедра Волгоградского государственного медицинского университета стала искать пути повышения эффективности лечения ОНМК в условиях неврологического стационара и амбулаторного звена. При этом учитывались следующие обстоятельства:

- инсульт – это не отдельная нозологическая форма, а клинический синдром, требующий применения нескольких групп лекарственных средств;
- поскольку многие методы диагностики (например, ядерно-магнитное резонансное исследование) ранее были не доступны, медикаментозная терапия должна перекрывать как можно больше патоморфологических вариантов инсульта;
- стоимость лекарственных средств должна быть приемлемой.

С 2002 г. мы начали применять Мексидол® в сочетании с основной терапией для лечения ишемического и геморрагического инсультов. Наибольшая клиническая эффективность препарата наблюдалась при инфаркте мозга, особенно при его применении в первые часы ОНМК, т.е. в период «терапевтического окна».

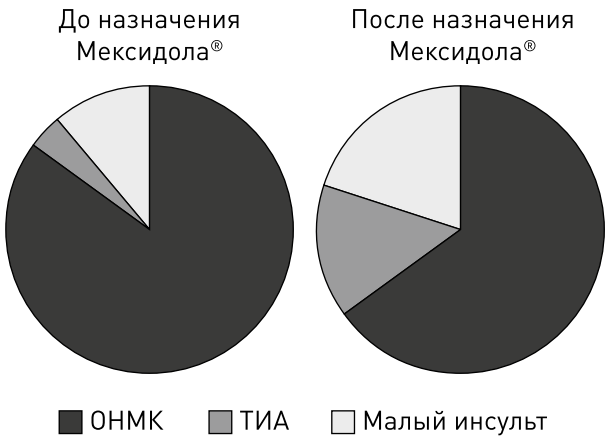
С 2003 г. мы стали использовать Церебролизин® в сочетании с базисной терапией при ишемическом инсульте (у больных с когнитивными нарушениями, сенсорной и моторной афазией). Однажды Мексидол® был назначен в сочетании с Церебролизином® пациентке с ишемическим инсультом, вызванным нарушением кровообращения в бассейне сонной артерии. Было отмечено, что эффективность комбинации Мексидол® + Церебролизин® + базисная терапия оказалась существенно выше, чем эффективность комбинаций Мексидол® + базисная терапия или Церебролизин® + базисная терапия. Это наблюдение и послужило основанием рекомендовать такое сочетание препаратов врачам стационаров и поликлиник.

Исход инсульта однозначно зависит от сроков начала лечения. Как при раннем (в пер-

вые 6 ч), так и отсроченном начале лечения в основной группе доля благоприятных исходов (3 и 4 баллов по шкале Рэнкина) была существенно выше, а смертность (6 баллов по шкале Рэнкина) существенно ниже, чем в контрольной группе. При раннем применении комбинации Церебролизина® и Мексидола® у больных с ишемическим инсультом наблюдается отчетливая тенденция к улучшению общемозговой симптоматики и неврологических функций. Эта комбинация оказывает пробуждающее действие на больных, находящихся в коме; ускоряет восстановление речи.

Терапевтическая результативность применения комбинации Церебролизина® и Мексидола® однозначно наблюдается при начале лечения в период «терапевтического окна»: она снижает смертность среди больных с исходными тяжелыми нарушениями сознания (*рис. 3*).

Рис. 3. Сосудистая патология до и после назначения Мексидола®



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этой статье освещены разнообразные вопросы и нозологии, с которыми часто встречаются неврологи первичного звена и на которые по возможности необходимо давать экстренный ответ, поскольку от этого зависит общее состояние и трудоспособность пациентов. В качестве общего вывода можно сказать, что Мексидол® хорошо подходит для решения ситуаций, выбивающих из колеи наших больных, и способствует их более быстрому восстановлению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бамдас Б.С. Астенические состояния. М., 1961. С. 5–15.
2. Бердичевский М.Я. Венозная дисциркуляторная патологии головного мозга. М.: Медицина, 1989. С. 5–175.
3. Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Шумилина М.В. Нарушения церебрального венозного кровообращения у больных с сердечнососудистой патологией. М.: НЦССХ, 2003.
4. Бородин Ю.И., Песин Я.М. Мозг и жидкие среды организма. Новосибирск–Бишкек. 2005. С. 184.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М., 2001.
6. Островская В.О. Оценка реальной клинической практики: лечение пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. Лекарственный вестник. 2012. Т. 6. № 46. С. 31–38.
7. Ромоданов А.П. Прогрессирующие последствия черепно-мозговых травм. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 1986. № 1. С. 13–17.
8. Ромоданов А.П., Копьев О. В. Легкая черепно-мозговая травма. Вестник АМН СССР. 1984. № 12. С. 19–25.
9. Томпсон А.Дж. Рассеянный склероз: клинические аспекты и спорные вопросы. М., 2001.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИЙ ИШЕМИИ МОЗГА II СТЕПЕНИ С АСТЕНОНЕВРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Д.В. БАБАЙЦЕВА
ГУЗ «Клиническая больница № 11» г. Волгоград

Цель работы – изучение эффективности коррекции астеноневротического синдрома препаратом Мексидол® у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью.

Материал и методы. В наблюдательное исследование были включены 100 пациентов с хронической ишемией головного мозга, астеноневротическим синдромом, проходившие стационарное лечение. Наряду со стандартной терапией больным назначался Мексидол® в течение 10 дней по 5 мл в сутки внутримышечно или внутривенно капельно.

Результаты. Дополнительное назначение Мексидола® сопровождалось более выраженным улучшением результатов выполнения когнитивных проб и большим снижением уровня депрессии.

Заключение. Курсовая терапия препаратом Мексидол® астеноневротического синдрома у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью приводит достоверному уменьшению выраженности как астенического, так и невротического синдромов. Применение препарата характеризуется быстрым наступлением клинического эффекта, установлено его положительное влияние на когнитивно-мнестические функции, показатели качества жизни и сна пациентов.

Ключевые слова: астения, эмоциональное состояние, вегетативная регуляция, Мексидол®.

Одним из наиболее часто встречающихся синдромов в клинической практике любого врача является астеноневротический синдром – полиморфный синдром, при котором, помимо слабости и утомляемости, как правило, отмечаются и другие симптоматические расстройства. Астенический синдром служит пусковым звеном и необходимой составляющей целого ряда психоневрологических и психосоматических синдромов (астеноневротического, астеновегетативного, астенодепрессивного, астеноипохондрического, «синдрома хронического усталости», неврастении и т.д.), а также нередко становится предшественником широкого спектра органических поражений головного мозга.

Ведущее значение в развитии астенического синдрома принадлежит нарушению функции ретикулярной формации (РФ), которая служит «энергетическим центром» головного мозга, отвечающим за активное бодрствование. Появление симптомов астении рассматривается как сигнал о перегрузке РФ, аутоинтоксикации продуктами метаболизма, нарушении регуляции выработки и использования энергетических ресурсов организма, информирующий регуляторные системы организма о необходимости временного прекращения умственной или физической деятельности.

Терапия астенических состояний представляет собой непростую задачу. На сегодня ни один из существующих подходов к лечению не дает достаточно устойчивого терапевтического эффекта. Традиционно используются витаминно-минеральные комплексы, антидепрессанты, ноотропные средства, транквилизаторы и нейролептики. В большинстве случаев астения лечится не как самостоятельное заболевание, а симптомокомплекс; при этом симптоматическая терапия может уменьшить выраженность одних симптомов и совсем не повлиять на другие.

Исходя из общепринятых теорий этиопатогенеза астенического синдрома, представляется актуальным разработка терапевтических стратегий, базирующихся на принципах энергокоррекции, позволяющих сбалансировать энергетику клетки и тем самым уменьшить выраженность астении и связанных с ней психоневрологических и психосоматических расстройств. **Целью настоящей работы** стало изучение влияния многоцелевого препарата Мексидол® на симптомы астении и эмоционально-вегетативную регуляцию у пациентов с хронической ишемией мозга.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В наблюдательное исследование были включены 100 пациентов (49 мужчин и 51 женщина) с хронической ишемией головного мозга, астеноневротическим синдромом, проходивших стационарное

лечение в неврологическом отделении волгоградской клинической больницы № 11.

Критериями включения в исследование были:

- выраженные астенические расстройства как основная причина обращения за медицинской помощью;
- хроническая недостаточность церебрального кровообращения или черепно-мозговой травмы;
- возраст старше 40 лет.

Все пациенты получали стандартную базовую терапию, включавшую сосудистые, ноотропные препараты, курсы физиотерапевтических процедур, массаж, лечебную физкультуру. Мексидол® назначался по 5 мл в сутки внутримышечно или внутривенно капельно. Длительность терапии составляла 10 дней.

Влияние Мексидола® на симптомы заболевания оценивалось по результатам выполнения когнитивных проб, изменениям уровня депрессии, тревоги после курса лечения по сравнению с состоянием пациентов в первые дни пребывания в стационаре в зависимости от приема Мексидола®.

Выраженность симптомов астении оценивалась с использованием краткой формы гериатрической шкалы депрессии (GDS). Она содержит 15 вопросов, при этом опрос производился в начале и по завершении курса лечения Мексидолом®.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Препарат вызывал уменьшение жалоб на головные боли лобно-височной локализации сжимающего характера и боли диффузной локализации тупого, ноющего характера, сочетающейся с ощущением заложенности ушей ватой. Под влиянием Мексидола® наблюдался регресс симптоматики у больных с жалобами на мелькание мушек, появление сетки, тумана перед глазами, уменьшался шум в голове.

Мексидол® заметно улучшал субъективное состояние больных, уменьшая проявления вегетативной дисфункции (чувство страха смерти, головные боли, колебания настроения, сердцебиения и т.д.). Под воздействием препарата редуцировались признаки вазомоторной нестабильности, гипертермия; потливость, тахикардия и др., уменьшалось или устранялось психомоторное возбуждение, значительно улучшался сон.

Мексидол® улучшает память. Наряду с этим препарат уменьшал чувство усталости, слабости, устранял чувство тревоги и страха, возникающего в конкретных ситуациях, а также демонстрировал лечебный эффект при расстройствах сна, повышал коэффициенты социальной адаптации. Мексидол® оказывал позитивное влияние на больных, имеющих вестибулярные расстройства, уменьшая неуверенность при ходьбе, несистемное головокружение, ощущение потери чувства равновесия при ходьбе.

При невротических и неврозоподобных состояниях Мексидол® проявлял отчетливо выраженное транквилизирующее действие, сочетающееся с вегетонормализирующим эффектом. Наиболее полно терапевтический эффект препарата проявился у больных с неврозами и органическим поражением ЦНС с астеническими и астеновегетативными нарушениями. Препарат оказался эффективным и хорошо переносился больными пожилого возраста.

Мексидол® оказывал позитивное влияние на сон, восстанавливал его длительность и глубину.

Действие препарата проявлялось уже после 3–7 дней терапии. По спектру действия Мексидол® можно отнести к дневным транквилизаторам, который эффективен как в условиях стационара, так и в амбулаторной практике, а также у лиц пожилого возраста.

В результате лечения Мексидолом® у 67% больных было отмечено выраженное улучшение состояния, у 15% – умеренное, у 10% – незначительное. У 8% больных эффект отсутствовал.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Курсовая терапия препаратом Мексидол® астеноневротического синдрома у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью приводит к достоверному уменьшению выраженности как астенического, так и невротического синдромов. Применение препарата характеризуется быстрым наступлением клинического эффекта, установлено его положительное влияние на когнитивно-мнестические функции, показатели качества жизни и сна пациентов.

Полученные в ходе исследования результаты позволяют рекомендовать использование Мексидола® в терапии заболеваний, сопровождающихся астеническим синдромом, в качестве средства, позволяющего купировать астеноневротический синдром в рамках лечения хронической ишемии мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шакирова И.Н., Дюкова Г.М. Астения – междисциплинарная проблема. Трудный пациент. 2012. № 5. С. 14–16.
2. Шабров А.В., Соловьева С.Л. Астенические расстройства в терапевтической практике. Руководство по диагностике и лечению. СПб., 2010. 379 с.

3. Аведисова А.С. Терапия астенических состояний. Фармацевтический вестник. 2003. № 3. С. 15–6.
4. Путилина М.В. Особенности терапии астенических расстройств. Неврология. 2010. № 1. С. 30–35.
5. Воробьева О.В. Астенические состояния: эффективная и безопасная терапия. РМЖ. 2009. № 20. С. 1330–1334.
6. Воробьева О.В. Многогранность феномена астении. РМЖ. 2012. № 5. С. 248–252.
7. Жариков Н.М. Психиатрия. Учеб. пособие. 1989. С. 409.
8. Гусев В.В., Львова О.А. Современные подходы к терапии астенического синдрома. Consilium medicum. 2013. Т. 15. № 2. С. 60–64.
9. Шавловская О.А. Нейропротективная терапия при хронической ишемии мозга. Лечащий врач. 2013. № 9. С. 32–37.

СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ МЕКСИДОЛ® И ЭТОКСИДОЛ® ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

А.М. БАРСУКОВ
ГБУ Рязанской области «Городская клиническая больница № 4», г. Рязань

Цель исследования – определение препарата выбора для обеспечения оптимальной нейропротекции у больных хронической недостаточностью мозгового кровообращения (ХНМК) 2 стадии в амбулаторных условиях. Задачей исследования была комплексная сравнительная оценка эффективности лечения указанной категории больных препаратами, обладающими антиоксидантной эффективностью – Мексидолом® и Этоксидолом®.

Материал и методы. В исследование были включены 60 пациентов с ХНМК 2 стадии среднего возраста 58 лет. Половина пациентов (n=30) получала Мексидол® в следующем режиме: по 2,0 мл внутримышечно 1 раз/сут на протяжении 10 дней. Оставшиеся 30 пациентов получали Этоксидол® по схеме: по 2,0 мл внутримышечно 2 раза/сут в течение 14 дней. Группу сравнения составили 45 пациентов с ХНМК 2 стадии, сопоставимых по возрасту, характеру факторов риска и выраженности неврологических проявлений. Пациенты обеих групп получали базовую терапию, включавшую антигипертензивные и антитромбоцитарные препараты.

Результаты. У больных с ХНМК 2 стадии, которым проводилось лечение Мексидолом®, уже на 7-е сутки было отмечено увеличение продолжительности сна до 5 ч, улучшение способности поддерживать равновесие. К 14-му дню лечения продолжительность сна увеличилась до 7 ч, уменьшилось количество сновидений, а пробуждения стали недолгими. Побочных эффектов на фоне приема препарата за описанный период не было выявлено. У больных с ХНМК 2 стадии, которым проводилось лечение Этоксидолом®, отмечались побочные эффекты в виде появления першения в горле, «металлического вкуса» во рту, чувства нехватки воздуха в груди. К 14-му дню терапии были отмечены увеличение продолжительности сна и уменьшение количества сновидений.

Заключение. Полученные данные демонстрируют, что препаратом выбора для лечения расстройств координации и сна у больных ХНМК 2 стадии служит Мексидол®, антиишемическое действие которого реализуется за счет выраженных антиоксидантного и антигипоксантного свойств. В целом на фоне лечения Мексидолом® была отмечена более выраженная положительная динамика в достижении эффективности лечения, по сравнению с Этоксидолом®, при более благоприятной переносимости.

Ключевые слова: хроническая недостаточность мозгового кровообращения, Этоксидол®, Мексидол®.

Хроническая недостаточность мозгового кровообращения (ХНМК) представляет собой одно из наиболее распространенных патологических состояний, встречающихся у неврологических пациентов, особенно пожилого возраста. Распространенность ХНМК у лиц старше 60 лет может достигать 10%.

К основным причинам ХНМК относятся:

- артериальная гипертензия (АГ);
- церебральный атеросклероз;
- фибрилляция предсердий или другие заболевания сердца с высоким риском тромбоэмболии сосудов головного мозга (клапанные пороки, аневризма сердца, эндокардит);
- диабетическая микро- и/или макроангиопатия;
- аутоимунные или инфекционные васкулиты (при системных заболеваниях соединительной ткани, нейроинфекциях, например нейросифилисе);

• тромбофилии (состояния, характеризующиеся повышением свертывающей активности крови).

На практике ХНМК чаще всего развиваются в результате длительно существующей неконтролируемой АГ, атеросклероза церебральных артерий и фибрилляции предсердий с повторяющейся тромбоэмболией сосудов головного мозга.

Указанные выше состояния и патологические состояния приводят к развитию хронической гипоперфузии мозга, т.е. к длительному недополучению мозгом основных метаболических субстратов (кислорода и глюкозы), доставляемых током крови. При медленном прогрессировании дисфункции мозга у больных с ХНМК патологические процессы разворачиваются прежде всего на уровне мелких мозговых артерий (церебральная микроангиопатия). Распространенное поражение мелких артерий вызывает диффузное двустороннее ишемическое поражение, в основном белого вещества, что приводит к нарушению нормальной работы головного мозга и развитию энцефалопатии.

Для нормальной работы головного мозга необходим высокий уровень кровоснабжения. Головной мозг потребляет 20% циркулирующей в организме крови. Величина мозгового кровотока в полушариях составляет в среднем 50 мл на 100 г/мин. С возрастом величина мозгового кровотока снижается, что играет роль в развитии и нарастании ХНМК. В условиях покоя потребление мозгом кислорода составляет 4 мл на 100 г/мин, что соответствует 20% всего кислорода, поступающего в организм, потребление глюкозы составляет 30 мкмоль на 100 г/мин. В условиях хронической гипоперфузии энергетическое обеспечение мозга становится недостаточным, при этом выявляются уменьшение содержания кислорода и глюкозы в крови (энергетический голод), оксидантный стресс, сдвиг метаболизма глюкозы в сторону анаэробного гликолиза, лактат-ацидоз, капиллярный стаз. Ишемия оказывает повреждающее действие на антиоксидантную систему, приводя к патологическому пути утилизации кислорода – образованию его активных форм в результате развития цитотоксической гипоксии. Высвободившиеся свободные радикалы опосредуют повреждение клеточных мембран и митохондриальную дисфункцию.

Выделяют 3 стадии ХНМК:

• первая: у пациентов появляются головокружения, шум в голове, неустойчивость и пошатывание при ходьбе, постуральная неустойчивость;
• вторая: клинические проявления 1 стадии прогрессируют, при этом формируются четко выраженные клинические синдромы – вестибулоатактический, лобной астазии, инсомнический (трудности засыпания, частые ночные пробуждения, ощущение неполноценности сна, поверхностный сон с тревожными сновидениями);
• третья: повторные гипертонические церебральные кризы и инсульт утяжеляют заболевание, при этом у больных нарушаются социальная и бытовая адаптация, развивается деменция, больные нуждаются в постороннем уходе.

Цель исследования – определение препарата выбора для обеспечения оптимальной нейропротекции у больных ХНМК 2 стадии в амбулаторных условиях. Задачей исследования было проведение комплексной сравнительной оценки эффективности лечения указанной категории больных препаратами, обладающими антиоксидантной эффективностью – Мексидолом® (этилметилгидроксипиридина сукцинат) и Этоксидолом® (этилметилгидроксипиридина малат).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 60 пациентов с ХНМК 2 стадии среднего возраста 58 лет. Половина пациентов (n=30) получала Мексидол® в следующем режиме: по 2,0 мл внутримышечно 1 раз/сут на протяжении 10 дней. Оставшиеся 30 пациентов получали Этоксидол® по схеме: по 2,0 мл внутримышечно 2 раза/сут в течение 14 дней. Группу сравнения составили 45 пациентов с ХНМК 2 стадии, сопоставимых по возрасту, характеру факторов риска и выраженности неврологических проявлений. Пациенты обеих групп получали базовую терапию, включавшую антигипертензивные и антитромбоцитарные препараты. В продолжение всего курса терапии больным не назначались психотропные препараты.

Неврологический статус пациентов оценивался на момент включения в исследование, повторно на 7-е сутки, а также на 14-й день лечения.

Критериями включения в исследование были:

• возраст от 40 до 75 лет;
• клинические проявления ХНМК, подтвержденные результатами нейровизуализационного исследования;
• поражения церебральных артерий;
• проведенные ранее биохимические исследования крови (коагулограмма, холестерин, глюкоза крови).

По данным проведенной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, начальные проявления атрофии в зонах смежного кровообращения с единичными мелкими очагами изменений плотности были выявлены у 25 пациентов с ХНМК 2 стадии, сочетание выраженных проявлений атрофии с множественными дистрофическими очагами и лакунарными инфарктами наблюдалось у 20 пациентов с ХНМК 2 стадии.

Критериями исключения служили перенесенные за 3 мес до начала исследования инсульт или за 2 мес до начала исследования инфаркт мио-

Таблица 1. Анкета оценки (баллы) ночного сна А.М. Вейна (2001)

1. Время засыпания	А) Мгновенно	5
	Б) Недолго	4
	В) Среднее	3
	Г) Долго	2
	Д) Очень долго	1
2. Продолжительность сна	А) Очень долгая	5
	Б) Долгая	4
	В) Средняя	3
	Г) Короткая	2
	Д) Очень короткая	1
3. Ночные пробуждения	А) Нет	5
	Б) Редко	4
	В) Нечасто	3
	Г) Часто	2
	Д) Очень часто	1
4. Сновидения	А) Нет	5
	Б) Временами	4
	В) Умеренно	3
	Г) Множественные	2
	Д) Множественные и тревожные	1
5. Качество сна	А) Отличное	5
	Б) Хорошее	4
	В) Среднее	3
	Г) Плохое	2
	Д) Очень плохое	1
6. Качество пробуждения	А) Отличное	5
	Б) Хорошее	4
	В) Среднее	3
	Г) Плохое	2
	Д) Очень плохое	1

Таблица 2. Динамика состояния пациентов в ходе исследования (по балльной системе от 1 до 5)

ЖАЛОБА	**МЕКСИДОЛ®**				**ЭТОКСИДОЛ®**			
	ДО ЛЕЧЕНИЯ	**1-Й ВИЗИТ**	**2-Й ВИЗИТ**	**3-Й ВИЗИТ**	**ДО ЛЕЧЕНИЯ**	**1-Й ВИЗИТ**	**2-Й ВИЗИТ**	**3-Й ВИЗИТ**
Способность поддерживать равновесие	1	1	3	4	1	1	2	2
Время засыпания	2	2	3	4	2	2	3	3
Продолжительность сна	1	2	3	5	1	2	2	3
Качество сна	2	2	3	4	2	2	2	3
Сновидения	1	1	2	4	1	1	2	3
Ночные пробуждения	2	2	2	3	2	2	2	2
Качество пробуждения	2	2	3	5	2	2	3	3

карда, плохо контролируемая АГ с артериальным давлением более 180/100 мм рт.ст., застойная сердечная недостаточность, онкологические заболевания, психические нарушения.

Для суждения об эффективности лечения после курса лечения Мексидолом® и Этоксидолом® оценивались:

1. Степень нарушений движения, статики, координации (по шкале Боханнона):

a) 0 баллов – пациент не может стоять;
b) 1 балл – в состоянии поддерживать равновесие в течение менее 30 с со стопами на ширине плеч;
c) 2 балла – в состоянии поддерживать равновесие более 30 с в положении стоп на ширине плеч, в положении стоп вместе стоять не может;
d) 3 балла – может стоять в положении стоп вместе, но меньше 30 с;
e) 4 балла – стоит в положении стоп вместе 30 с и более.

2. Качество ночного сна (*табл. 1*).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты завершили исследование. Динамика состояния больных по мере лечения от 1-го к 3-му визиту отражена в *табл. 2* (по балльной системе от 1 до 5):

У больных с ХНМК 2 стадии, которым проводилось лечение Мексидолом®, уже на 7-е сутки было отмечено увеличение продолжительности сна до 5 ч, улучшение способности поддерживать равновесие (сохранение равновесия при положении стоп, сведенных вместе). К 14-му дню лечения продолжительность сна увеличилась до 7 ч, уменьшилось количество сновидений, а пробуждения стали недолгими. Побочных эффектов на фоне приема препарата за описанный период не было выявлено.

У больных с ХНМК 2 стадии, которым проводилось лечение Этоксидолом®, отмечались побочные эффекты в виде появления першения в горле, «металлического вкуса» во рту, чувства нехватки воздуха в груди. К 14-му дню терапии были отмечены увеличение продолжительности сна и уменьшение количества сновидений.

Таким образом, на фоне лечения Мексидолом® была отмечена более выраженная положительная динамика в достижении благоприятного результата лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования убедительно доказали, что препаратом выбора для лечения расстройств координации и сна у больных ХНМК 2 стадии служит Мексидол®, антиишемическое действие которого реализуется за счет выраженных антиоксидантного и антигипоксантного свойств. Наличие 3-гидроксипиридина в структуре Мексидола® определяет его антиоксидантный и мембранотропный эффекты, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов, что принципиально отличает его от Этоксидола®. В отличие от Этоксидола®, содержащего малат, в молекуле Мексидола® присутствует сукцинат, который функционально значим для многих процессов, протекающих в организме, и служит субстратом для повышения энергетического обмена в клетке. Таким образом, структура Мексидола® обеспечивает ему хорошую проходимость через гематоэнцефалический барьер, высокую биодоступность и воздействие на различные мишени. Вследствие этого препарат проявляет широкий спектр эффектов:

1. антиоксидантный (ингибирование ферментативных и неферментативных процессов перекисного окисления липидов, снижение уровня NO, повышение антиоксидантных ферментов);
2. мембранопротекторный (уменьшение вязкости и увеличение текучести мембран, изменение фосфолипидного состава);
3. ослабление глутаматной эксайтотоксичности;
4. восстановление энергетического баланса клетки.

Описанный выше механизм действия Мексидола® объясняет его хорошую переносимость в отличие от аналогов (Этоксидол®).

ЛИТЕРАТУРА

1. Рациональная фармакотерапия в неврологии. Руководство для практикующих врачей. Под ред. акад. РАМН Е.И. Гусева. М.: Литтерра, 2014.
2. Захаров В.В. Хроническая цереброваскулярная недостаточность. М.: Медпресс-информ, 2016. 112 с.
3. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. Под ред. акад. РАН Н.Н. Яхно. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 320 с.
4. Тесты и шкалы в неврологии: рук. для врачей. Под ред. проф. А.С. Кадыкова, к.м.н. Л.С. Манвелова. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 224 с.
5. Додементные когнитивные расстройства. Особенности нейрометаболизма и его коррекция. Под ред. В.И. Шмырева. М.: «АСТ 345», 2016. 120 с.
6. Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 536 с.

АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

С.П. БОНДАРЕНКО
ГУЗ «Поликлиника № 20», г. Волгоград

Цель исследования – оценка эффективности применения препарата Мексидол® у больных с хронической ишемией мозга (ХИМ).

Материал и методы. Обследовано 26 пациентов с ХИМ. Курс лечения начинали с внутримышечного введения 5% раствора Мексидола® по 5,0 мл (250 мг) 2 раза/сут на протяжении 10 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата по 250 мг 3 раза/сут в течение 2 мес.

Результаты. По завершении лечения увеличилось количество пациентов, выполнявших нейропсихологические тесты (МИНИ-КОГ, «Часы», «Серийный счет») без ошибок. Все пациенты, включенные в исследование, отметили снижение тревоги по шкале HAD-S, раздражительности, улучшение сна. Исследование показало хорошую переносимость Мексидола®.

Заключение. Мексидол® восстанавливает психическую активность, стабилизирует артериальное давление, оказывает положительное анксиолитическое действие у пациентов с ХИМ.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, хроническая ишемия мозга, Мексидол®.

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) – одна из основных проблем современной медицины. Известно, что в последние годы структура сосудистых болезней мозга меняется за счет нарастания ишемических форм. Это обусловлено повышением удельного веса артериальной гипертензии (АГ) и атеросклероза как основной причины ЦВЗ. При изучении отдельных форм нарушений мозгового кровообращения первое место по распространенности занимает хроническая ишемия.

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) – особая разновидность сосудистой церебральной патологии, обусловленная медленно прогрессирующим диффузным нарушением кровоснабжения головного мозга с постепенно нарастающими разнообразными дефектами его функционирования. Термин «хроническая ишемия мозга» используется в соответствии с МКБ-10 вместо применявшегося ранее понятия «дисциркуляторная энцефалопатия».

Развитию ХИМ способствует ряд причин, которые принято называть факторами риска. К некорригируемым факторам относятся пожилой возраст, пол, наследственная предрасположенность. Известно, например, что инсульт или энцефалопатия у родителей увеличивают вероятность сосудистых заболеваний у детей. На эти обстоятельства нельзя повлиять, но они помогают заранее выявить лиц с повышенным риском развития сосудистой патологии и помочь предотвратить развитие болезни.

К главным корригируемыми факторам риска развития ХИМ относятся атеросклероз и гипертоническая болезнь. В свою очередь, прогрессированию атеросклероза и ухудшению состояния больного способствуют сахарный диабет, курение, алкоголь, ожирение, недостаточная физическая нагрузка, нерациональное питание.

Ведущие мировые ангионевропатологи, в частности В. Хачинский и др., еще в 1970–1980 гг. утверждали, что не может быть структурного повреждения головного мозга без инсульта. Однако развитие современных методов нейровизуализации доказало, что длительная некорригированная АГ может приводить к диффузным изменениям глубинных отделов белого вещества головного мозга (так называемый лейкоареоз), который в настоящее время рассматривается как одна из нейровизуализационных составляющих ХИМ.

С помощью компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявляются в типичных случаях множественные микроочаговые изменения, в основном в подкорковых зонах, перивентрикулярно, сопровождающиеся нередко атрофией коры, расширением желудочков мозга, феноменом лейкоареоза («перивентрикулярное свечение»), которые являются отражением процесса демиелинизации. Однако сходные изменения могут наблюдаться также при нормальном старении и первичных дегенеративно-атрофических процессах мозга.

Клинические проявления ХИМ не всегда выявляются при КТ и МРТ. Поэтому нельзя пере-

оценивать диагностическую значимость методов нейровизуализации. Постановка пациенту правильного диагноза требует от врача объективного анализа клинической картины и данных инструментального исследования.

Клиническая картина ХИМ имеет прогрессирующее развитие и по выраженности симптоматики делится на три стадии: начальных проявлений, субкомпенсации и декомпенсации.

На 1-й стадии доминируют субъективные расстройства в виде головных болей и ощущения тяжести в голове, общей слабости, повышенной утомляемости, эмоциональной лабильности, головокружения, снижения памяти и внимания, нарушения сна. Эти симптомы сопровождаются хотя и легкими, но достаточно стойкими объективными расстройствами в виде анизорефлексии, дискоординаторных явлений, глазодвигательной недостаточности, симптомов орального автоматизма, снижения памяти и астении. На этой стадии, как правило, еще не происходит формирования отчетливых неврологических синдромов (кроме астенического), и при адекватной терапии возможно уменьшение выраженности или устранение как отдельных симптомов, так и заболевания в целом.

Среди жалоб больных со 2-й стадией ХИМ чаще отмечаются нарушения памяти, потеря трудоспособности, головокружение, неустойчивость при ходьбе, реже присутствуют проявления астенического симптомокомплекса. При этом более отчетливой становится очаговая симптоматика: оживление рефлексов орального автоматизма, центральной недостаточности лицевого и подъязычного нервов, координаторные и глазодвигательные расстройства, пирамидная недостаточность, амиостатический синдром, усиление мнестико-интеллектуальных нарушений. На этой стадии можно вычленить определенные доминирующие неврологические синдромы – дискоординаторный, пирамидный, амиостатический, дисмнестический и другие, которые могут помочь при назначении симптоматического лечения.

На 3-й стадии ХИМ более выраженными становятся объективные неврологические расстройства в виде дискоординаторного, пирамидного, псевдобульбарного, амиостатического, психоорганического синдромов. Чаще наблюдаются пароксизмальные состояния – падения, обмороки.

В настоящее время выделяют 3 варианта темпа прогрессирования ХИМ:

- быстрый темп – переход от 1-й до 3-й стадии ХИМ в сроки до 2 лет;
- средний темп – смена стадий ХИМ в сроки от 2 до 5 лет;
- медленный темп – смена стадий ХИМ более чем за 5 лет.

По мнению M.O. Brien (1994), быстрая динамика стадий при ХИМ определяется целым рядом факторов: объемом инфарктов, двусторонностью и симметричностью поражения головного мозга, локализацией мелких очагов в стратегических зонах, количеством очагов, степенью поражения белого вещества головного мозга и сосуществованием иной, не сосудистой патологии, в первую очередь болезни Альцгеймера. У большинства больных выявляется комбинация перечисленных выше факторов, а возникновение сосудистой деменции или сосудистого паркинсонизма обусловлено прежде всего достижением ими некоего критического порога. В то же время M.O. Brien подчеркивает, что выраженность церебрального поражения в большей степени, чем этиология сосудистого процесса, определяет возникновение сосудистой деменции. Однако возможности фармакотерапии в основном зависят от этиологии сосудистого поражения, а не от степени патоморфологических изменений.

КТ-характеристики претерпевают динамику от нормальных показателей или минимальных атрофических признаков на 1-й стадии к более выраженным мелкоочаговым изменениям вещества мозга и атрофическим (наружным и внутренним) проявлениям на 2-й стадии до резко обозначенной корковой атрофии и гидроцефалии с множественными гиподенсивными очагами в полушариях на 3-й стадии.

Терапия больных с ХИМ включает неспецифическое профилактическое лечение с учетом факторов риска, имеющее целью предотвратить или значительно замедлить прогрессирование заболевания, в том числе развитие острых состояний. Это лечение включает:

- нормализацию артериального давления, углеводного и липидного обмена при их нарушении;
- борьбу с курением, ожирением и гиподинамией;
- ограничение употребления алкоголя, соли, животных жиров;
- при стенозирующем атеросклерозе магистральных артерий головы – оперативную коррекцию.

Комплексная терапия ХИМ состоит из назначения антиоксидантов, антиагрегантов, препаратов, оптимизирующих метаболизм мозга, вазоактивных препаратов. Антидепрессанты назначаются при выраженных астенодепрессивных проявлениях заболевания. Таким же образом назначаются антиастенические препараты.

Важным компонентом лечения ХИМ служит назначение препаратов, обладающих антиоксидантной активностью. В настоящее время в клинической практике используются следующие препараты этого ряда: Мексидол®, Актовегин®, Милдронат®, витамины Е, С и др.

Среди существующих антиоксидантов наиболее эффективными оказались препараты янтарной кислоты, в частности Мексидол® (этилметил-

гидрооксипиридина сукцинат) – отечественный препарат, противоишемическое действие которого реализуется за счет выраженного антиоксидантного и антигипоксантного свойства.

Цель исследования – оценка эффективности применения препарата Мексидол® у больных с ХИМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 26 пациентов с ХИМ – 10 мужчин (38%) и 16 женщин (62%) в возрасте 40–70 лет (средний возраст 56 лет). У всех были жалобы на нарушение сна и психоэмоциональные расстройства, нестабильность артериального давления, головные боли, снижение памяти.

Курс лечения начинали с внутримышечного введения 5% раствора Мексидола® по 5,0 мл (250 мг) 2 раза/сут на протяжении 10 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата по 250 мг 3 раза/сут в течение 2 мес.

При первом посещении проводился стандартный неврологический осмотр пациентов, изучался анамнез, проводилась оценка тревожного состояния с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS.

При повторных визитах проводилось нейропсихологическое тестирование в динамике.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изменение у пациентов показателей по шкале HADS в ходе исследования отражено на *рис. 1.*

Для выявления когнитивных нарушений использовался тест МИНИ-КОГ, который представляет собой комбинацию теста на запоминание трех слов (лимон, ключ, шар) и рисования часов. Если пациент забыл хотя бы одно слово из трех и ему не удается вспомнить это слово после подсказки или неверно нарисовал часы, то это свидетельствуют об умеренных когнитивных нарушениях. Результаты теста, полученные в исследовании, приведены на *рис. 2.*

При проведении теста «Часы» пациента просили нарисовать циферблат и отметить стрелками заданное время. Ошибки, допущенные

Рис. 1. Изменение психоэмоционального состояния пациентов по шкале HADS

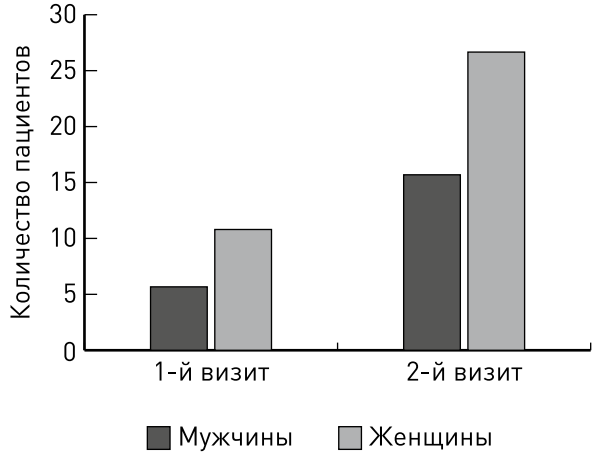


Рис. 2. Результаты теста на повторение заданных слов

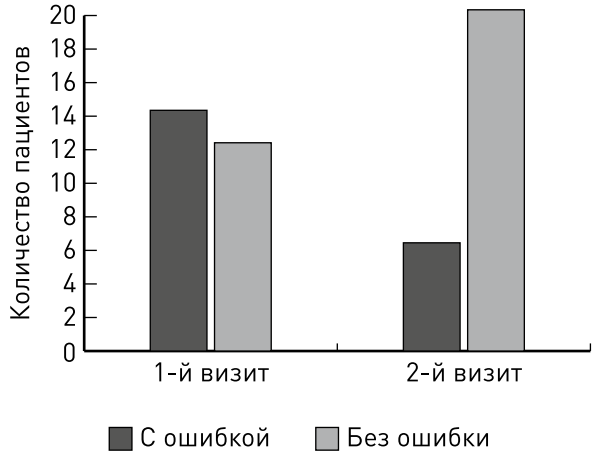


Рис. 3. Результаты теста «Часы»

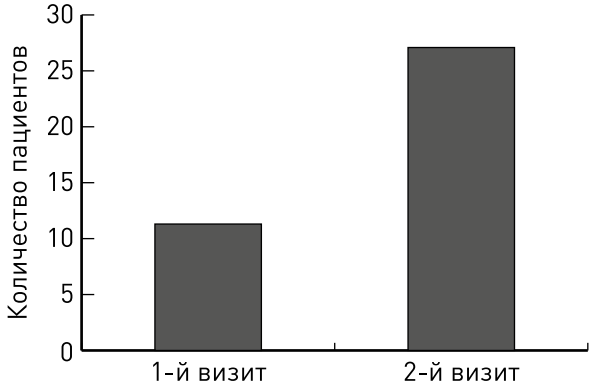
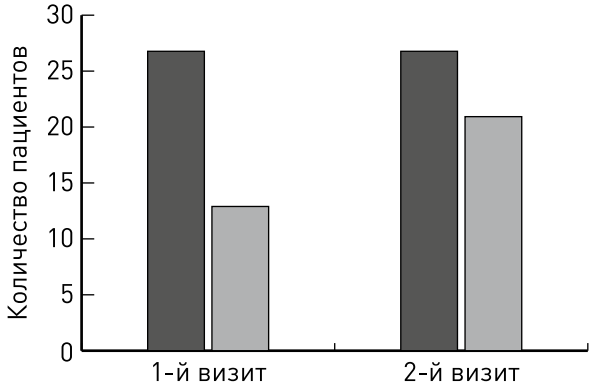


Рис. 4. Результаты выполнение теста «Серийный счет»



во время проведения нейропсихологического тестирования, свидетельствуют о когнитивных нарушениях. Результаты теста представлены на *рис. 3*.

При проведении теста «Серийный счет» с целью проверки концентрации внимания пациента просили от 100 отнять 7 подряд 5 раз (*рис. 4*).

Таким образом, по завершении лечения увеличилось количество пациентов, выполняющих тесты без ошибок. Все пациенты, включенные в исследование, отметили снижение тревоги, раздражительности, улучшение сна.

Исследование показало хорошую переносимость Мексидола®. У одного пациента в течение первых двух дней наблюдалась дневная сонливость, не потребовавшая отмены препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Собственный опыт и результаты исследований доказывают, что Мексидол®, благодаря антигипоксическому, противоишемическому, анксиолитическому, ноотропному действию, оказывает церебропротективное действие, восстанавливает психическую активность, стабилизирует артериальное давление, оказывает положительное анксиолитическое действие при невротических состояниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биленко М.В. Теоретические и экспериментальные обоснования применения антиоксидантной терапии для профилактики острых ишемических повреждений в органах. Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. М., 1982. С. 195–213.
2. Болдырев А.А. Окислительный стресс и мозг. Соросовский образовательный журнал. 2001. № 7. С. 21–27.
3. Лапин И.П. Нейрохимическая мозаика тревоги и индивидуализация психофармакологии. Тревога и обсессии. М.: изд. РАМН, 1998. С. 12–20.
4. Парфенов В.А., Соловьева Э.Ю., Антоненко Л.М. Лечение комбинированных когнитивных и эмоциональных расстройств у больных молодого и среднего возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016. Т. 8. № 1. С. 1–7.
5. Путилина М.В. Роль артериальной гипертензии в развитии хронического нарушения мозгового кровообращения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114. № 9. С. 124–128.
6. Путилина М.В. Возможности ранней медикаментозной коррекции психических и вегетативных нарушений при гипертонической энцефалопатии. Врач. 2009. № 9. С. 38–42.
7. Путилина М.В. Комбинированное применение нейропротекторов в терапии цереброваскулярных заболеваний. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 11. С. 106–111.
8. Путилина М.В. Нейропротекторная терапия хронической ишемии мозга. Врач. 2008. № 9. С. 34–38.
9. Путилина М.В. Хроническая ишемия мозга. Лечащий врач. 2005. № 6. С. 31–36.
10. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Гудкова В.В., Алехин А.В. Хроническая ишемия мозга. Consilium medicum. 2006. Т. 1. № 3.
11. Смирнова И.Н., Суслина З.А., Танашян М.М. и др. Антиоксидантное и нейротрофическое действие цитофлавина при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Вестник Санкт-Петербургской Государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2002. № 3. С. 110–114.
12. Суслина З.А., Федорова Т.Н. и соавт. Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000. № 10. С. 34–38.
13. Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю., Ким Е.К. Антиоксидантное действие милдроната и L-карнитина при лечении больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2003. № 3. С. 32–35.
14. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Горяйнова И.И. Механизм действия и обоснование применения препарата мексидол в неврологии. М., 2000. С. 14.
15. Танашян М.М., Лагода О.В., Федин П.А., Кшова И.И., Родионова Ю.В. Антиоксидантная терапия хронических цереброваскулярных заболеваний. РМЖ. 2009. Т. 18. № 8. С. 206.
16. Чуканова Е.И., Ходжамжаров Б.Э., Чуканова А.С. Хроническая ишемия мозга (этиология, патогенез, лечение). Профилактика инсульта и сосудистой деменции. РМЖ. 2012. № 10. С. 517.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® У ПАЦИЕНТОВ С МОНОНЕЙРОПАТИЕЙ МАЛОБЕРЦОВОГО НЕРВА

А.К. БОЯРКИН
ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 2», г. Новосибирск

Цель исследования – оценка эффективности Мексидола® у пациентов с мононейропатией малоберцового нерва.

Материал и методы. 14 пациентов основной группы с мононейропатиями малоберцового нерва по типу аксономиелинопатий наряду с базисной терапией в течение 10 дней после госпитализации в стационар получали Мексидол®. В контрольной группе (n=18) применялась только базовая терапия.

Результаты. Положительный эффект по результатам лечения был выявлен у 26 (81,25%) из 32 пациентов. У 6 (18,75%) больных не было отмечено сколько-нибудь заметного улучшения показателей функции малоберцового нерва, значимого улучшения по данным электронейромиографии. 5 таких пациентов относились к контрольной группе, и только 1 – к группе пациентов, получавших наряду с базисной терапией дополнительно Мексидол®.

Заключение. Применение препарата Мексидол® у больных с нейропатией малоберцового нерва по типу миелоаксонопатии, возникшей на фоне ишемических нарушений, сахарного диабета, длительных компрессий, способствует повышению резистентности к гипоксии и снижению выраженности таких клинических проявлений, как парезы, гипестезии, парестезии n. peroneus.

Ключевые слова: мононейропатия малоберцового нерва, Мексидол®.

Мононейропатия – заболевание, которое характеризуется нарушением чувствительности и слабостью в зоне иннервации пораженного нерва. Патоморфологически при мононейропатии, как и в случае множественной мононейропатии, выявляется повреждение vasa nervorum. Многие поражения нервных корешков и сплетений развиваются по типу компрессионных нейропатий. Причинами, приводящими к поражениями одиночных нервов в таких ситуациях, могут быть ишемические нарушения в структуре нерва, протекающие подобно ишемическому инсульту: при этом состоянии сперва страдает миелиновая оболочка, затем развивается аксонопатия. Также мононейропатия может быть обусловлена травмами, туннельными синдромами, наружным сдавлением. Компрессионному поражению наиболее подвержены нервы и корешки, не окруженные мягкими тканями.

К патологиям, на фоне которых развиваются нейропатии, относятся аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка и др.), сахарный диабет, инфекции, тромбозы сосудов, дисметаболические состояния, эндокринные болезни, злокачественные заболевания, интоксикации.

Согласно среднестатистическим данным, мононейропатия в виде периферического поражения n. facialis наблюдается у 2–3% взрослого населения. У одного из десяти невропатия рецидивирует (обостряется повторно после проведенного лечения). Исходя из вышесказанного, проблема коррекции неврологических нарушений, связанных с поражением нервов по периферическому типу (мононейропатий), сегодня остается актуальной.

В настоящее время остается недостаточно изученным применение антиоксидантов с целью уменьшения выраженности ишемических повреждений в медикаментозной терапии острых сосудистых постишемических поражений, протекающих с развитием мононейропатий (например, нейропатии малоберцового нерва). К препаратам этой категории относится Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат). Как и все производные 3-оксипиридина, он, с одной стороны, относится к классу 6-членных азотистых гетероциклов, а с другой – к простейшим гетероциклическим аналогам ароматических фенолов. Из вышеизложенного следует, что препарат проявляет антиоксидантные и антиради-

кальные свойства, обладая широким спектром воздействия на различные механизмы регуляции метаболической активности клеток. Как мембраностабилизирующий препарат, Мексидол® оказывает модулирующее влияние на мембраносвязанные ферменты, ионные каналы – транспортеры нейромедиаторов, рецепторные комплексы (бензодиазепиновые, ГАМК и ацетилхолиновые). Препарат улучшает синаптическую передачу и энергетический объем в клетке, активирует энергосинтезирующие функции митохондрий, помимо этого, он обладает гиполипидемическим действием, уменьшая уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Мексидол® обладает противоишемическими свойствами, улучшает кровоток, ограничивает зону ишемического повреждения.

При оценке эффективности Мексидола® в терапии периферических мононейропатий, протекающих преимущественно на фоне ишемических нарушений, сахарного диабета, выявлено уменьшение степени моторных и сенсорных расстройств, оцениваемых на основании жалоб пациента, данных неврологического статуса (при парезе малоберцового нерва – увеличение силы мышц голени, тыльных сгибателей стопы, уменьшение выраженности гипестезии; при парезе лицевого нерва – уменьшение выраженности лицевой асимметрии по сравнению со здоровой стороной).

Цель исследования – оценка эффективности применения препарата Мексидол® у пациентов с мононейропатией малоберцового нерва.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

14 пациентам с мононейропатиями малоберцового нерва по типу аксономиелинопатий (предпочтение отдавалось в данном случае пациентам, у которых это заболевание возникло на фоне сосудистых нарушений, диабетических ангиопатий) в течение 10 дней от момента госпитализации в стационар к базисной терапии добавлялся Мексидол®. Препарат вводился больным в форме 5% раствора по 5,0 мл внутримышечно, внутривенно струйно или внутривенно капельно.

Контрольная группа пациентов с мононейропатией малоберцового нерва состояла из 18 человек, которые получали только базисную терапию согласно стандарту специализированной медицинской помощи при поражениях отдельных нервов, нервных корешков и сплетений (приказ Минздрава России от 07.11.2012 № 616н).

Всем пациентам перед началом курса лечения и по его окончании проводилось обследование, включающее проведение электронейромиографии (ЭНМГ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Положительный эффект по результатам лечения был выявлен у 26 (81,25%) из 32 пациентов, у 6 (18,75%) больных не было отмечено сколько-нибудь заметного улучшения показателей функции малоберцового нерва. 5 пациентов, у которых не было выявлено заметного улучшения показателей функции малоберцового нерва, относились к группе больных, получающих только базисную терапию согласно стандарту специализированной медицинской помощи при поражениях отдельных нервов, нервных корешков и сплетений (приказ Минздрава России от 07.11.2012 № 616н). Только 1 из 6 пациентов, у которых не было выявлено заметного улучшения показателей функции малоберцового нерва, прошел курс терапии Мексидолом®.

У 5 из 18 пациентов (27,7%) в контрольной группе не было отмечено значимого улучшения по данным ЭНМГ (скорость и амплитуда при стимуляции изменялись незначительно), тогда как группе больных, получавших Мексидол®, был всего 1 (7,14%) такой пациент.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение препарата Мексидол® у больных с нейропатией малоберцового нерва по типу миелоаксонопатии, возникшей на фоне ишемических нарушений, сахарного диабета, длительных компрессий, способствует повышению резистентности к гипоксии и снижению выраженности таких клинических проявлений, как парезы, гипестезии, парестезии n. peroneus. С учетом единого стандарта оказания специализированной помощи при лечении отдельных нервов, нервных корешков и сплетений можно сделать вывод об эффективности Мексидола® не только в лечении нейропатии малоберцового нерва, но и в лечении других периферических нейропатий. Однако этот вопрос требует более пристального изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Неврология. Национальное руководство. Том 1. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 880 с.
2. Яхно Н.Н. Болезни нервной системы (руководство в 2 т). М.: Медицина, 2007.
3. http://meduniver.com/Medical/Neurology/444.html

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® У ПАЦИЕНТОВ В СОСТОЯНИИ ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ

Т.П. БРАГИНА
ГБУЗ «Городская клиническая больница № 5», поликлиника, терапевтическое отделение, г. Челябинск

Цель исследования – оценить степень влияния Мексидола® на общее самочувствие, общий анализ крови пациентов в состоянии выздоровления после химиотерапии.

Материал и методы. В исследование были включены 14 пациентов (4 мужчины и 10 женщин) в возрасте 50–68 лет (средний возраст 64±3,1 года) с диагнозом «состояние выздоровления после химиотерапии легких и умеренных степеней (пролечены 1–2 стадия рака)». Первая группа больных получала базисную терапию, вторая – базисную терапию + Мексидол®.

Результаты. Применение Мексидола® после химиотерапии увеличивало активность, улучшало самочувствие пациентов, повышало качество жизни, причем улучшения по показателям бытовой активности и тревоги/депрессии превосходили аналогичные результаты у больных, применявших только базисную терапию. Кроме того, Мексидол® повышал у пациентов количество гемоглобина и форменных элементов крови (лейкоцитов, тромбоцитов), причем эти показатели были выше, чем в группе базисного лечения.

Заключение. Мексидол® при добавлении к базисной терапии пациентов в состоянии выздоровления после химиотерапии улучшает качество жизни и показатели общего анализа крови.

Ключевые слова: состояние после химиотерапии, подавление гемопоэза, анемия, лейкопения, нейтрофилопения, качество жизни, Мексидол®.

Актуальность проблемы восстановления после химиотерапии связана с увеличением числа онкологических пациентов. По данным Росстата, ежегодно регистрируется около 500 тыс. новых случаев онкологических заболеваний. На учете в онкодиспансерах состоят более 2,5 млн человек. Пятилетняя выживаемость после лечения на 1 и 2 стадиях рака составляет 93 и 75% соответственно. После химиотерапии ухудшается качество жизни пациентов, их состояние характеризуется снижением всех показателей работы организма: изменяется формула крови, вследствие чего снижается иммунитет, токсическому воздействию подвергаются все быстрорастущие клетки организма (волосяные фолликулы, слизистые оболочки, паренхиматозные органы и др.), наблюдается полинейропатия. Общее самочувствие этих больных характеризуется слабостью, утомляемостью, тошнотой, депрессивными состояниями. Таким образом, важной представляется задача улучшения качества жизни пациентов, подвергшихся химиотерапии, с помощью безопасных и изученных лекарственных средств мультимодального действия. Этим критериям соответствует препарат Мексидол®.

Цель исследования – оценить степень влияния Мексидола® на общее состояние, общий анализ крови пациентов, перенесших химиотерапию.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 14 пациентов (4 мужчин и 10 женщин) в возрасте 50–68 лет (средний возраст 64±3,1 года) с диагнозом «состояние выздоровления после химиотерапии легких и умеренных степеней (пролечены 1–2 стадия рака)». У больных отмечались общая слабость, утомляемость, депрессивное состояние, онемение кистей и стоп, изменения в общем анализе крови (анемия, лейкоцитопения, тромбоцитопения).

10 пациентов, включенных в исследование, прошли курс химиотерапии по поводу новообразований молочной железы, 4 пациента – по поводу неходжкинской лимфомы. Из исследования исключались пациенты в состоянии после химиотерапии тяжелой степени.

Пациенты были разделены на две группы по 6 человек, сопоставимые по полу, возрасту, исходному состоянию: первая группа получала

базисную терапию, вторая – базисную терапию + Мексидол® по следующей схеме: по 5 мл внутримышечно на протяжении 10 дней с последующим переходом на таблетированный прием по 125 мг 3 раза/сут в течение 3 мес. Базисная терапия включала прием анастрозола по 1 таб. в день у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы. Пациенты с неходжкинской лимфомой получали гепатопротекторы. Все пациенты находились на амбулаторном лечении.

В ходе исследования общее состояние пациентов оценивалось по субъективному состоянию. Объективизация общего состояния проводилась с помощью теста оценки качества жизни EQ-5D, в рамках которого пациент оценивает мобильность, самообслуживание, бытовую активность, боль/дискомфорт, тревогу/депрессию по шкале от 1 до 3 баллов, где 1 балл – нет проблем, 3 балла – выраженные проблемы. Показатели общего анализа крови при поступлении и через 2 мес терапии. Достоверность расхождений в результатах определяли с помощью парного критерия Стъюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе, получавшей дополнительно к базовой терапии Мексидол®, субъективные проявления (общая слабость, утомляемость) через 2 мес терапии были выражены в меньшей степени. При обращении большинство пациентов при тестировании оценивали затруднения в быту как выраженные и выявляли чрезвычайную тревогу и/или депрессию. При оценке по тесту EQ-5D через 2 мес лечения во второй группе результаты были достоверно лучше по двум показателям (*табл. 1*).

Как видно из приведенных данных, при оценке по шкале качества жизни EQ-5D были выявлены достоверные различия между исследуемыми группами пациентов по шкалам «Бытовая активность» и «Тревога/депрессия». При обращении пациенты испытывали серьезные затруднения в быту и определяли свое состояние как выраженно тревожное. Через 2 мес у пациентов второй группы, получавших Мексидол®, были некоторые проблемы в быту, тревога стала умеренной. У пациентов первой группы показатели бытовой активности и тревоги улучшились незначительно. По другим показателям теста EQ-5D (самообслуживание, мобильность, боль/дискомфорт) достоверных различий между группами выявлено не было.

В обеих группах пациентов после химиотерапии наблюдалось существенное снижение гемоглобина (до уровней первой степени анемии), лейкоцитопения (50% от нормы), тромбоцитопения (на 20% ниже нормы). После 2 мес лечения в обеих группах пациентов эти показатели улучшились, при этом во второй группе, дополнительно получавшей Мексидол®, показатели стали достоверно лучше, чем в первой группе. Так, показатели гемоглобина во второй группе пациентов достигли нормы, тогда как в первой группе сохранялась анемия 1 степени, несмотря на улучшение показателей. Лейкоциты в обеих группах соответствовали норме через 2 мес терапии: в первой группе прирост составил 65%, во второй – 195%. Тромбоцитопения показала положительную динамику в обеих группах: в первой группе показатели через 2 мес терапии были на нижней границе нормы, во второй группе показатели нормализовались. Увеличение количества тромбоцитов было достоверно выше в группе пациентов, получавших Мексидол® дополнительно к базовой терапии (*табл. 2*).

Таким образом, в нашем исследовании Мексидол® оказал положительное влияние на общее состояние пациентов в стадии выздоровления после химиотерапии. Отметим в связи с этим, что в литературе также описано улучшение общего состояния этой категории пациентов при использовании препарата.

Мексидол® улучшал качество жизни пациентов при оценке по тесту EQ-5D. В литературе не удалось найти аналогичных исследований в отношении пациентов после химиотерапии, но подобные результаты (улучшение качества жизни) описаны для пациентов после ишемического инсульт.

Также в группе, получавшей Мексидол®, достоверно улучшалась формула общего анализа крови за счет увеличения количества лейкоцитов и тромбоцитов. В научной литературе также опи-

Таблица 1. Динамика показателей оценки качества жизни по тесту EQ-5D в группах исследования

ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ	ПЕРВАЯ ГРУППА (БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ)		ВТОРАЯ ГРУППА (БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ + МЕКСИДОЛ®)	
	БЫТОВАЯ АКТИВНОСТЬ, БАЛЛЫ	ТРЕВОГА/ ДЕПРЕССИЯ, БАЛЛЫ	БЫТОВАЯ АКТИВНОСТЬ, БАЛЛЫ	ТРЕВОГА/ ДЕПРЕССИЯ, БАЛЛЫ
При обращении	2,8±0,2	3,0	2,8±0,2	3,0
Через 2 мес терапии	2,3±0,2	2,5±0,2	2,0±0,1	2,0±0,1

Примечание: различия между группами достоверны при $p < 0,05$.

Таблица 2. Динамика показателей общего анализа крови на фоне терапии пациентов в состоянии выздоровления после химиотерапии

ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ	ПЕРВАЯ ГРУППА (БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ)			ВТОРАЯ ГРУППА (БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ + МЕКСИДОЛ®)		
	ГЕМОГЛОБИН, Г/Л	ЛЕЙКОЦИТЫ, $\times 10^9$/Л	ТРОМБОЦИТЫ, $\times 10^9$/Л	ГЕМОГЛОБИН, Г/Л	ЛЕЙКОЦИТЫ, $\times 10^9$/Л	ТРОМБОЦИТЫ, $\times 10^9$/Л
При обращении	102	2,5	270	102	2,5	270
Через 2 мес терапии	109	4,1	345	120	4,9	375

Примечание: результаты достоверны при $p < 0,05$.

сано гематопротекторное действие препарата (уменьшение нейтро-, эритроцито- и тромбоцитопении) при химиотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Мексидол® при добавлении к базисной терапии улучшал общее самочувствие пациентов в состоянии выздоровления после химиотерапии.
2. Мексидол® улучшал показатели по тесту качества жизни EQ-5D.
3. Мексидол® при добавлении к базисной терапии улучшал показатели общего анализа крови, а именно увеличивал количество гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Масягин В.А., Сипров А.В., Волкова Н.Д., Кузнецова В.А., Шмырева Н.В., Макарова М.Ю., Вашуркина И.М. Сравнительная оценка гематопротекторной эффективности производных пиримидина и 3-гидроксиприридина при противоопухолевой химиотерапии в эксперименте. Современные проблемы науки и образования. 2015. № 3. URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=19818 (дата обращения: 27.03.2019).
2. Микуляк Н.И., Микуляк А.И., Кинзирский А.С. Мексидол как протектор антиоксидантной активности плазмы при опухолевом росте и химиотерапии доксорубицином. Вестник Российского университета дружбы народов. 2008. № 7. С. 454–456.
3. Микуляк Н.И., Кинзирская Ю.А., Журавлева Л.А., Ионичева Л.В. Изучение влияния Мексидола на некоторые показатели гемостаза при химиотерапии. Здоровье и образование в XXI веке. 2006. Т. 8. № 11.
4. Цыб А.Ф., Крикунова Л.И., Мкртчян Л.С., Нестеренко В.С., Яценко Е.М., Скугараев С.А. Оценка эффективности препарата Мексидол при химиолучевой терапии онкогинекологических больных: ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Прил. 1. С. 204–207.
5. Эффективность препарата Мексидол в терапии ишемического инсульта: результаты исследования «Эпика». Неврoньюс. 2017. № 2. С. 7.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® У ПАЦИЕНТОВ С ЗАКРЫТОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ ПРИ СОТРЯСЕНИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.С. ВАРГАНОВА
ГБУЗ «Городская клиническая поликлиника № 5», неврологическое отделение, г. Челябинск

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности применения Мексидола® у пациентов с закрытой ЧМТ при сотрясении головного мозга, в том числе переносимости инъекционной формы препарата в острый период травмы.

Материал и методы. В исследование было включено 40 пациентов среднего возраста 27±2 лет с сотрясением головного мозга. Участники исследования были разделены на две группы по 20 человек, каждая из которых получала винпоцетин внутрь. При этом пациентам первой группы дополнительно назначался препарат Комбилипен® (внутримышечно), а больным второй группы – Мексидол® (сначала внутримышечно, далее перорально).

Результаты и заключение. Мексидол® оказывал положительное влияние на общее самочувствие, купировал головную боль, полностью нивелировал проявления головокружения и неустойчивость в позе Ромберга у пациентов с закрытой ЧМТ. Препарат значительно улучшал показатели по тесту десяти слов, причем результаты в группе Мексидола® были выше, чем в первой группе исследования. Мексидол® показал безопасность при применении в инъекционной форме в острой стадии сотрясения головного мозга.

Ключевые слова: сотрясение головного мозга, черепно-мозговая травма, Мексидол®.

Черепно-мозговые травмы (ЧМТ) различных степеней занимают первое место в структуре всех видов травматических повреждений. Мужчины страдают ими чаще (75%), чем женщины, среди пациентов преобладают лица работоспособного возраста (до 45 лет). Причиной закрытой ЧМТ чаще всего служат ДТП, а также неудачные катания на скейтах, роликах, велосипедах.

Любая закрытая ЧМТ подлежит наблюдению и лечению в стационаре как минимум в течение 24 ч после травмы с целью своевременной диагностики сдавления головного мозга. После этого все пациенты должны проходить дальнейшее лечение и наблюдение у невролога поликлиники на протяжении не менее 21 дня.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности применения Мексидола® у пациентов с закрытой ЧМТ при сотрясении головного мозга, в том числе переносимости инъекционной формы препарата в острый период травмы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 40 пациентов (10 женщин и 30 мужчин) в возрасте 18–35 лет (средний возраст 27±2 лет) с сотрясением головного мозга. На этапе включения в исследование пациенты предъявляли жалобы на общую слабость, головокружение, головную боль, вегетативные расстройства, снижение памяти.

У пациентов объективно оценивалась устойчивость в позе Ромберга. Объективная оценка памяти осуществлялась с помощью модификации теста 10 слов (Лурия А.Р.): каждому участнику исследования зачитывались 10 слов, состоящих из двух слогов, воспроизведение производилось непосредственно при первом, непосредственно при втором повторении, а также отсроченно (через полчаса). Каждое воспроизведенное слово оценивалось в 1 балл.

Далее пациенты были разделены на две сопоставимые по полу, возрасту и исходному состоянию группы по 20 человек. Пациенты обеих групп получали винпоцетин внутрь по 1 таб. (10 мг) 3 раза/сут в течение 30 дней. Пациентам первой группы назначался препарат Комбилипен® по 2,0 мл внутримышечно в продолжение 10 дней. Пациентам второй группы назначалась терапия препаратом Мексидол® по следующей схеме: по 5 мл внутримышечно на протяжении 10 дней с последующим переходом на внутренний прием препарата по 1 таб. (125 мг) 3 раза/сут 30-дневным курсом.

Таблица. Результаты исследования по тесту 10 слов (Лурия А.Р.) при обращении и на 14-е сутки в группах исследования

	НЕПОСРЕДСТВЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ 1, БАЛЛЫ	НЕПОСРЕДСТВЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ 2, БАЛЛЫ	ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ, БАЛЛЫ
При обращении	4,2±0,3	5,5±0,5	4,3±0,7
Первая группа (винпоцетин + Комбилипен®) на 14-е сутки	4,4±0,3	5,7±0,3	4,5±0,4
Вторая группа (винпоцетин + Мексидол®) на 14-е сутки	8,2±0,5	7,5±0,5	7,0±0,4

Примечание: результаты достоверны при p <0,01.

Контроль лечения проводился через 14 дней: оценивались субъективные жалобы, проба Ромберга, тест 10 слов.

Достоверность расхождений полученных результатов оценивали с помощью парного критерия Стьюдента (t).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При обращении пациенты жаловались на общую слабость, головокружение, головную боль, вегетативные расстройства, снижение памяти. После терапии было отмечено всеми пациентами улучшение общего состояния. До начала лечения у 38 из 40 пациентов в позе Ромберга обнаружилось пошатывание без латерализации сторон. После лечения устойчивость в позе Ромберга продемонстрировали все пациенты. Результаты теста 10 слов представлены в *табл.*

При обращении кривая запоминания по тесту 10 слов имела зигзагообразный характер, что свидетельствовало о снижении концентрации внимания, но не истинных расстройствах памяти. У пациентов первой группы показатели недостоверно улучшились с сохранением зигзагообразного характера кривой, что свидетельствовало о сохранении неустойчивости внимания. У пациентов второй группы на 14-е сутки наблюдалось значительное улучшение воспроизведения слов, кривая запоминания носила умеренно выраженный нисходящий характер, что характеризует естественный процесс забывания.

В результате терапии препаратом Мексидол® улучшилось общее самочувствие пациентов, была купирована головная боль и восстановлена работоспособность. Головокружение и неустойчивость в позе Ромберга в процессе терапии Мексидолом® показали хорошую динамику и не обнаруживались после лечения. В тесте 10 слов группа пациентов, получавших Мексидол®, также показала лучшую динамику. Подобные положительные результаты были выявлены и другими авторами при применении Мексидола® в лечении ЧМТ. Это делает обоснованной рекомендацию по включению препарата в терапию пациентов с закрытыми ЧМТ при сотрясении головного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Мексидол® оказывал положительное влияние на общее самочувствие, купировал головную боль у пациентов с закрытой ЧМТ при сотрясении головного мозга.
2. Мексидол® полностью нивелировал проявления головокружения и неустойчивость (пошатывание без латерализации) в позе Ромберга у пациентов с закрытой ЧМТ.
3. Мексидол® улучшал показатели по тесту десяти слов.
4. Мексидол® показал безопасность при применении в инъекционной форме в острой стадии сотрясения головного мозга; это немаловажный факт в свете того, что многие препараты нельзя назначать в острый период именно в инъекционной форме (например, цитиколин, который при парентерально введении может вызвать возбуждение у пациентов).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Бурд Г.С., Никифоров А.С. Неврологические симптомы, синдромы, симптомокомплексы и болезни. М.: Медицина, 1999.
2. Радушкевич В.Л. Клиническая оценка препарата Мексидол при лечении тяжелой черепно-мозговой травмы на этапах медицинской помощи. Неотложная медицина. 2012. № 1. С. 29–32.
3. Савицкая И.Б., Никонов В.В., Чернов А.В., Павленко А.Ю., Белецкий А.В. Эффективность препарата Мексидол у больных с сочетанной черепно-мозговой травмой. Вестник интенсивной терапии. 2012. № 3. С. 23–31.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С НЕМОТОРНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Ю.Н. ВАСИЛЬЕВ[1], Т.Б. БЕНДЕР[1], Н.П. СТУПИНА[2]
[1]Кафедра нервных болезней ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России
[2]ОГАУЗ «Иркутская медико-санитарная часть № 2»

Цель исследования – сравнительный анализ эффективности антиоксидантной терапии препаратом Мексидол® у пациентов с немоторными симптомами болезни Паркинсона (БП) при комплексной и базовой терапии.

Материал и методы. Были обследованы 50 человек с верифицированным диагнозом: БП, акинетико-ригидно-дрожательная форма, 2–3 стадии по Хен–Яру, без моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Пациенты были разделены на две группы: первая (основная) группа (n=20) получала постоянную базовую терапию (дофамин-заместительную и агонисты дофаминовых рецепторов) и препарат Мексидол® по 125 мг внутрь 3 раза/сут в течение 2 мес; во второй (контрольной) группе (n=30) применялась только постоянная базовая терапия.

Результаты. В результате анкетирования по шкале MMSE после окончания курса антиоксидантной терапии в экспериментальной группе у 30% больных были зафиксированы умеренные когнитивные нарушения, у 70% – отсутствие когнитивных нарушений. В контрольной группе у 40% наблюдались тяжелые когнитивные нарушения и у 60% – умеренные. По итогам теста рисования часов в первой группе отмечена легкая деменция, тогда как во второй – умеренно выраженная.

Заключение. Использование в комплексной терапии БП антиоксидантной терапии, в частности, препарата Мексидол®, повышает эффективность лечения либо за счет собственного воздействия на оксидантный стресс, либо путем опосредованного влияния на дофаминергические структуры.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, когнитивные нарушения, Мексидол®.

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание головного мозга, преимущественно связанное с гибелью нейронов черной субстанции и других структур мозга и проявляющееся сочетанием гипокинезии, ригидности, тремора покоя, постуральной неустойчивости, а также немоторными симптомами – психическими и вегетативными расстройствами.

В настоящее время повышение эффективности лечения и продолжительности жизни пациентов приводит к увеличению инвалидизации в популяции и, как следствие, распространенности болезни. По данным эпидемиологических исследований, БП наблюдается во всех этнических группах мира. На современном этапе в изучении патогенеза БП получил развитие системный подход, с помощью которого предпринимаются попытки выявить взаимосвязь основной патологии паркинсонизма и структурно-функциональных нарушений других органов и систем. Важным звеном патогенеза паркинсонизма служит оксидантный стресс-синдром, характеризующийся высоким уровнем кортизола (гидрокортизона) в крови и стойкой гиперактивацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) с накоплением в крови их промежуточных и конечных продуктов. Дофамин-заместительная терапия корригирует двигательные функции и частично иммунный статус, но не устраняет состояние стресса и его альтерирующее действие (сохраняется высокий уровень кортизола в крови, гиперактивность процессов ПОЛ). Ограничение стресса с помощью введения медиаторов и метаболитов стресс-лимитирующих систем в комплексную терапию у пациентов с БП приводит к снижению уровня кортизола и гидроперекисей липидов в крови, а также улучшению моторного дефицита.

Цель исследования – сравнительный анализ эффективности антиоксидантной терапии препаратом Мексидол® у пациентов с немоторными симптомами БП при комплексной и базовой терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были обследованы 50 человек с верифицированным диагнозом: БП, акинетико-ригидно-дрожательная форма, 2–3 стадии по Хен–Яру, без моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Пациенты были разделены на 2 группы:

- 1 группа (n=20) получала постоянную базовую терапию (дофаминзаместительную и агонисты дофаминовых рецепторов) и препарат Мексидол® по 125 мг внутрь 3 раза/сут в течение 2 мес;
- во 2 группе (n=30) применялась только постоянная базовая терапия.

Средний возраст больных составил 67 лет, 75% из них имели высшее образование, 25% – незаконченное высшее. Все пациенты имели условно сходную картину когнитивных функций. Методами оценки служили шкала Mini Mental State Examination (MMSE), тест рисования часов, краткая форма гериатрической шкалы оценки депрессии, госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), шкала оценки вегетативных нарушений. Сравнительная характеристика групп показывает примерно равное распределение по полу, возрасту и длительности заболевания (*табл. 1*).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате анкетирования по шкале MMSE после окончания курса антиоксидантной терапии в экспериментальной группе у 30% больных были зафиксированы умеренные когнитивные нарушения, у 70% – отсутствие когнитивных нарушений. В контрольной группе у 40% наблюдались тяжелые когнитивные нарушения и у 60% – умеренные (*табл. 2*). При оценке суммарных баллов по группам была получена статистическая достоверность ($p < 0,05$).

По результату теста рисования часов в первой группе отмечена легкая деменция, во второй – умеренно выраженная (*рис. 1*). Отсутствие четкой корреляции между двумя шкалами объясняется их скрининговостью, тем не менее разница в группах очевидна.

По данным гериатрической шкалы депрессии в обеих группах отмечается депрессия (*рис. 2*). С учетом высокого среднего отклонения в выборке статистически достоверных данных получено не было.

По данным госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии также не было получено статистически достоверной разницы в показателях до и после курса терапии. Уровень тревоги по данным HADS в контрольной группе составил 10,3±0,75 баллов, после окончания исследования – 10,2±0,78 баллов ($p > 0,1$). В основной группе аналогичные показатели состави-

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп исследования

ПАРАМЕТРЫ	1 ГРУППА	2 ГРУППА
Возраст	66,9±5,2 лет	65,8±5,3 лет
Длительность заболевания	8,4±1,9 лет	8±2,1 лет
Мужской пол	65%	71%
Женский пол	35%	29%

Таблица 2. Результаты тестирования по шкале MMSE в группах исследования

ПОКАЗАТЕЛИ	1 ГРУППА	2 ГРУППА
Отсутствие когнитивных нарушений	-	70%
Легкие когнитивные нарушения	-	-
Умеренные когнитивные нарушения	60%	30%
Выраженные когнитивные нарушения	40%	-

Рис. 1. Результаты теста рисования часов в группах исследования

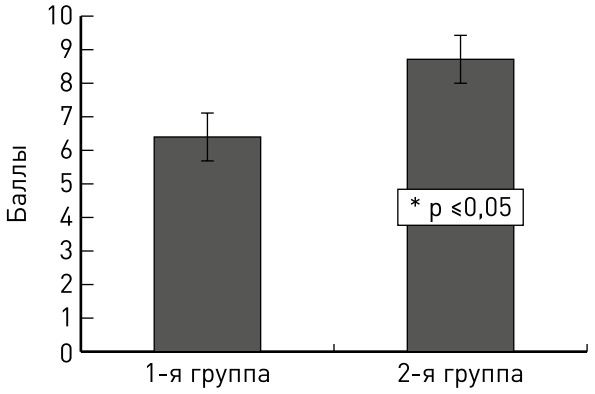
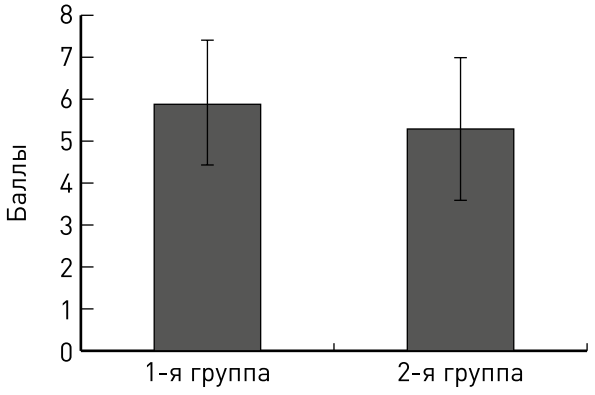


Рис. 2. Данные гериатрической шкалы депрессии в группах исследования



ли 11,4±0,96 и 8,6±0,98 баллов соответственно (p <0,05).

По данным шкалы оценки вегетативных нарушений, в контрольной группе средний балл при поступлении составил 2,3±0,23, после окончания исследования – 2,2±0,25 (p >0,05). В основной группе соответствующие результаты составили 2,3±0,24 и 2,1±0,24 баллов (p >0,05).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате анализа скрининга когнитивных функций можно предположить, что использование в комплексной терапии БП антиоксидантной терапии, в частности, препарата Мексидол®, повышает эффективность лечения либо за счет собственного воздействия на оксидантный стресс, либо путем опосредованного влияния на дофаминергические структуры. Более уверенное заключение сделать нельзя, поскольку не был объективно исследован преморбидный когнитивный и психический статус. Снижение уровня тревоги может быть связано со стресс-лимитирующим действием препарата либо опосредованным влиянием на мезолимбические пути транспорта дофамина. Нужно отметить, что отсутствие влияния на депрессивную составляющую и вегетативные нарушения, вероятно, предполагает обязательное включение в комплексную терапию больных БП антидепрессантов и вегетокорректоров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев Ю.Н., Малышев В.В., Окладников В.И., Васильева Л.С. Стресс как фактор экспансии патологической системы паркинсонизма. Сибирский медицинский журнал. 2000. Т. 20. № 1. С. 43–47.
2. Воронина Т.А. Мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. Фарматека. 2009. № 6. С. 35–38.
3. Катунина Е.А. Возможности антиоксидантной терапии у больных болезнью Паркинсона. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2005. Т. 68. № 5. С. 16–18.
4. Левин О.С. Экстрапирамидные расстройства вчера, сегодня, завтра. М., 2013. 328 с.
5. Olanow C.W. Oxidation reactions in Parkinsons disease. Neurology. 1990; 40 (suppl.3): 32–37.
6. Rajput A.H., Rajput A., Rajput M. Epidemiology of parkinsonism. In: Handbook of Parkinson's disease. Pahwa R., Lyions K.E., Koller W.C. (eds). Marcel Decker. 2003. P. 17–42.
7. Wolters E.Ch., Van Laar T., Berendse H.W. Parkinsonism and Related Disorders. YU University Press. Amsterdam. 2007. 576 p.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

Е.В. ВЕРИЖНИКОВА[1], Л.М. ДОРОШЕНКО[2]
[1]Медицинский университет «РЕАВИЗ», г. Самара
[2]ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница»

Цель клинического исследования – изучение эффективности комбинированной нейропротекторной фармакокоррекции и фармакоэкономическая оценка схем лечения больных в критических состояниях.

Материал и методы. Проведено клиническое наблюдение, обследование и лечение 42 больных с энцефалопатией, сопровождающей синдромом полиорганной недостаточности (СПОН) в результате критических состояний различного генеза. Фармакотерапия основной группы больных (n=27) включала применение в схеме лечения в качестве антиоксидантного фона препарата Мексидол® в суточной дозе 1000 мг. Контрольную группу составили 15 пациентов, которым проводили стандартную базовую инфузионно-корригирующую, реопротекторную, антикоагулянтную терапию без акцента на нейротрофическую метаболическую терапию. С целью фармакоэкономической оценки схем лечения использовали методику расчетов клинико-экономического анализа, отраженную во внутренних клинических протоколах и стандартах ЛПУ.

Результаты. Использование Мексидола® в качестве антиоксидантного фона приводило к более быстрому снижению тяжести соматического состояния пациентов, более быстрой активации корковых функций, восстановлению сознания и ослаблению неврологической симптоматики. При этом в основной группе наблюдалось снижение летальности на 10-е сутки до 31,7% по сравнению с группой контроля, где этот показатель был равен 48,3%. Экономическая выгода от введения препарата Мексидол® в суточной дозе 1000 мг в схемы лечения больных с СПОН практически в 2 раза превышала затраты на его закупку.

Заключение. Терапия больных в критических состояниях при инициации нейропротекторной фармакокоррекции с клинико-экономических позиций достоверно обеспечивает улучшение клинических показателей и представляется экономически эффективной для лечебного учреждения.

Ключевые слова: критические состояния, энцефалопатия, синдром полиорганной недостаточности, фармакоэкономика, Мексидол®.

Любое критическое состояние сопровождается дезинтеграцией деятельности мозга, нарушением нейротрансмиттерной системы из-за срыва ауторегуляции мозгового кровотока. Выраженные церебральные расстройства во многом определяют развитие у больных с критическими состояниями синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) в результате утраты мозгом регуляторно-трофических влияний на соматическую сферу.

Пусковым моментом для биоэнергетической недостаточности мозга, нарушения структуры и функции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) при критических состояниях, высвобождении возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамат, аспартат) и вазоактивных субстанций (аденозин, ионы кальция, калия, углекислота) служит гипоксия как следствие неадекватности мозгового кровотока (Зильбер А.П., 1976; Царенко С.В., 2003).

Основные направления фармакологической коррекции при критических состояниях могут быть представлены как недифференцированная интенсивная терапия и дифференцированная церебральная цитопротекция.

Задачей дифференцированной нейроцитопротекторной терапии энцефалопатии постгипок-

сического и токсико-метаболического генеза у больных со СПОН является предупреждение гибели нейронов, поддержание биоэнергетических процессов в головном мозге, мембранопротектирование (создание антиоксидантного фона) с целью сохранения структурной целостности ГЭБ и профилактики прогрессирования синдрома липидной пероксидации и синдрома мультиорганной дисрегуляции.

Целью нашего клинического исследования было изучение эффективности комбинированной нейропротекторной фармакокоррекции и фармакоэкономическая оценка схем лечения больных в критических состояниях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено клиническое наблюдение, обследование и лечение 42 больных с энцефалопатией, сопровождающей СПОН в результате критических состояний различного генеза. Комплексное клинико-неврологическое и параклиническое лабораторное обследование больных включало анализ динамики состояния сознания по шкале Glasgow, оценку общесоматического статуса по системе APACHE II, неврологического статуса, метаболический мониторинг с исследованием показателей кислотно-основного состояния, содержания ионов K^+, Na^+, Cl^- в сыворотке крови, концентрации общего гемоглобина, сахара крови, показателей состояния системы гемостаза, уровня билирубина, мочевины, креатинина в крови, протеинограммы, иммунологический мониторинг (по уровню иммуноглобулинов G и CD_3). Аппаратурно-инструментальное обследование включало компьютерную томографию (КТ), транскраниальную допплерографию, электроэнцефалографию (ЭЭГ).

Фармакотерапия основной группы больных (27 чел.) включала введение в схему лечения в качестве антиоксидантного фона препарата Мексидол® в суточной дозе 1000 мг. Контрольную группу составили 15 пациентов со сходной тяжестью энцефалопатии на фоне СПОН, которым проводили стандартную базовую инфузионно-корригирующую, реопротекторную, антикоагулянтную терапию без акцента на нейротрофическую метаболическую терапию.

С целью фармакоэкономической оценки схем лечения использовали методику расчетов клинико-экономического анализа, отраженную во внутренних клинических протоколах и стандартах ЛПУ.

При проведении клинико-экономической оценки использовали два метода: описательный и фармакоэкономический анализ (Воробьев П.А., 2004; Белоусов Ю.Б, 2000). Под описательным анализом понимали метод определения стоимости болезни (cost of illness, «стоимость болезни», СБ). Формула для расчета: СБ = сумма прямых затрат (ПЗ). При проведении фармакоэкономического анализа применяли анализ эффективности затрат (cost effectiveness) с определением коэффициента CER (cost effectiveness ratio).

$$\text{Формула} \quad CER = \frac{ПЗ}{Ef},$$

где CER – коэффициент «стоимость–эффект»; ПЗ – прямые затраты на терапию (руб.); Ef – эффективность лечения.

Стоимость лечения

ПЗ включали только стоимость используемых лекарственных средств на основании данных оборотной ведомости по медикаментам ЛПУ на 2014 г. без учета ПЗ на системы, катетеры и перевязочный материал.

Эффективность лечения

Основным показателем эффективности лечения считали данные по оценке тяжести соматического статуса пациентов по системе APACHE II.

Эффективность представленной терапии оценивали на основании сравнения исходного состояния на 1-е, 4-е, 9–10-е сутки лечения пребывания больного в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Динамика клинического состояния больных основной и контрольной групп по оценке тяжести соматического статуса пациентов по системе APACHE II представлена в *табл. 1.*

Проведенное клиническое исследование позволило оценить терапевтическое действие нейропротекторной фармакокоррекции, включенной в комплекс интенсивной терапии больных с критическими состояниями с развитием постгипоксической и токсико-метаболической энцефалопатии на фоне мультиорганной дисфункции.

Таблица 1. Динамика состояния тяжести больных с мультиорганной дисфункции (M ± m) по системе APACHE II (в баллах)

ГРУППЫ БОЛЬНЫХ	СУТКИ			
	ИСХОДН.	1-Е	4–5-Е	9–10-Е
Основная группа (n=27)	20,5±1,3	15,2±1,5	17,7±1,2	12,2±1,5
Контрольная группа (n=15)	19,8±0,5	16,3±1,0	20,2±1,5	15,9±1,5*

Примечание: * – прогрессирование иммунодефицита, гнойно-септические осложнения.

Установлено, что использование Мексидола® в качестве антиоксидантного фона приводило к более быстрому снижению тяжести соматического состояния пациентов по системе APACHE II. Максимальный регресс тяжести состояния достигали за счет нормализации кислотно-основного состояния, восстановления уровня K^+ и Na^+ сыворотки крови как косвенных показателей состояния проницаемости биологических мембран.

В основной группе с подключением нейропротекторной фармакокоррекции к стандартной интенсивной терапии имела место более быстрая активация корковых функций, восстановление сознания и ослабление неврологической симптоматики. Оптимизация иммунного имиджа включала восстановление уровня иммуноглобулинов G и CD_3 к 10–14-му дню пребывания пациента в ОРИТ.

При этом в основной группе наблюдалось снижение летальности на 10-е сутки до 31,7% по сравнению с группой контроля, где этот показатель был равен 48,3%.

В *табл. 2* представлены расчеты стоимости курса базисной терапии для одного больного, которая составила 1916,0 руб./сут. Добавление препарата Мексидол® к основной терапии пациентов с СПОН повышает ее стоимость на 31,7%. Однако, несмотря на увеличение абсолютных затрат на фармакотерапию с применением Мексидола®, летальность в этом случае снижается на 16,6% на 10-е сутки терапии по сравнению с группой контроля.

Один из основных методов фармакоэкономического анализа – расчет показателя эффективности затрат (Cost effectiveness Ratio, SEA). Показатель «затраты–эффективность» (Cost effectiveness Ratio, CER) вычисляется следующим образом:

$$CER = \frac{C}{Ef},$$

где C – затраты на ведение одного пациента, Ef – эффективность, выраженная в достижении клинических результатов.

Под клиническими результатами подразумеваются непосредственные клинические параметры (выраженность симптомов). При отсутствии стандартной методики оценки эффективности в процессе применения подобных лекарственных средств используется системный подход при выборе факторов, определяющих эффективность препаратов. В качестве количественной оценки показателя эффективности использовали данные

Таблица 2. Фармакоэкономический анализ применения двух схем терапии

ПРЕПАРАТ	ДОЗА В СУТКИ	ЦЕНА В СУТКИ (РУБ.)	КУРС (ДНИ) 5 СУТ (РУБ.)	КУРС (ДНИ) 10 СУТ (РУБ.)	ПРИМЕЧАНИЕ
Преднизолон	300 мг	78,20	391,0	575,6	Снижение дозы ГКС с 5 сут
Квамател® (фамотидин)	20 мг/5мл	356,45	1782,25	-	Отмена с 6–7 сут
Стерофундин Г-5	1000 мл	131,8	659,0	1318,0	
Физиологический раствор	2500 мл	129,25	646,25	1292,5	
Цефтриаксон	4000 мг	58,9	294,5	589,0	
Ципрофлоксацин	400 мг	42,2	211,0	422,0	
Кетопрофен	4 мл	32,7	163,5	327,0	
Магния сульфат	250 мг/мл, 40 мл	12,8	64,0	115,2	
Морфин	2 мл	48,8	244,0	-	По показаниям, не более 3–5 сут
СМОФлипид	300 мл	1024,92	5124,6		
Итого		**1916,0**	**9580,1**	**19 160,2**	
Добавление препарата Мексидол®					
Мексидол®	1000 мг	1024,3	5121,5	10 243,0	
Преднизолон	90 мг	26,06	287,8	575,6	Снижение дозы ГКС с 5 сут
Магния сульфат	250 мг/мл, 20 мл	6,4	51,2	115,2	С 3 сут снижение дозы до 10–20 мл
Итого		**2881,46**	**14 407,3**	**25 250,1**	

Таблица 3. Динамика состояния тяжести больных с мультиорганной дисфункции (M ± m) по системе APACHE II (в баллах)

ГРУППЫ БОЛЬНЫХ	СУТКИ			
	ИСХОДН.	1-Е	4–5-Е	9–10-Е
Основная группа	20,5±1,3	15,2±1,5	17,7±1,2	12,2±1,5
Эффективность, %	≈0%	50,2%	20,7%	80,2
Контрольная группа	20,2±0,5	16, ±1,0	19,8±1,5	15,9±1,5
Эффективность, %	≈0%	40,3%	10,8%	30,9%

тяжести соматического статуса пациентов в баллах по системе APACHE II (*табл. 3*).

Для выражения эффективности терапии в процентах условно 2 балла принимали за 20%, что определялось именно тяжестью состояния больного в критическом состоянии по данным объективных биохимических показателей (кислотно-основное состояние, уровень K^+ и Na^+ сыворотки крови, уровень креатинина, мочевины и др.).

Результаты анализа эффективности затрат на лечение показали, что по показателю CER доминирует контрольная группа. Значение показателя эффективности затрат для основной группы на 4–5-е сут лечения в ОРИТ составляет 696,0 руб., что в 1,3 раза меньше, чем в группе без применения Мексидола®, и в 2,2 раза меньше показателя CER на 10-е сутки терапии (*табл. 4*).

Таким образом, экономическая выгода от введения препарата Мексидол® в суточной дозе 1000 мг в схемы лечения больных с СПОН практически в 2 раза превышает затраты на его закупку.

Терапия больных в критических состояниях с клинико-экономических позиций при инициации нейропротекторной фармакокоррекции достоверно обеспечивает улучшение клинических показателей и представляется экономически эффективной для лечебного учреждения.

1. Заключение Любое критическое состояние сопровождается дезинтеграцией деятельности мозга, и одно из основных направлений фармакологической коррекции критических состояний должно быть представлено дифференцированной церебральной цитопротекцией.
2. Выбор церебропротектора в условиях перенасыщенного рынка брендовых и дженерических фармпрепаратов весьма затруднителен. Это связано как с эффективностью, безопасностью предполагаемого антиоксиданта, так и с экономической оценкой терапии.
3. Клинико-экономическая эффективность введения препарата Мексидол дозе 1000 мг/сут в схемы лечения больных с СПОН практически в 2 раза превышает затраты на его закупку.

Таблица 4. Результаты анализа эффективности затрат в группах исследования

ПОКАЗАТЕЛИ	КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА			ОСНОВНАЯ ГРУППА		
	1-Е СУТ	4–5-Е СУТ	9–10-Е СУТ	1-Е СУТ	4–5-Е СУТ	9–10-Е СУТ
Суммарные затраты, руб.	1916,0	9580,1	19 160,2	2881,46	14 407,3	25 250,1
Эффективность достижения клинических результатов, %	40,3%	10,8%	30,9%	50,2%	20,7%	80,2%
CER, руб.	47,54	887,0	620,0	57,4	696,0	314,8

ЛИТЕРАТУРА

1. Верижникова Е.В. Перинатальная постгипоксическая энцефалопатия. Клиника, диагностика, лечение: дис. ... д-ра мед. наук. 2002. 256 с.
2. Гительзон И.И. Молекулярные механизмы клеточного гомеостаза. Новосибирск: Наука, 1987. 278 с.
3. Громова О.А. Нейрометаболическая фармакотерапия. М., 2000. 53 с.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 327 с.
5. Зильбер А.П. Очерки критической медицины. Петрозаводск, 1997.

6. Царенко С.В., Крылов В.В. Приоритеты интенсивной терапии в нейрохирургии: давление, кровоток, оксигенация или метаболизм. Нейрохирургия. 2000. № 1–2. С. 49–52.
7. Царенко С.В. Современные подходы к интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы. Анестезиология и реаниматология. 2003. № 2. С. 45–49.
8. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). Под ред. П.А. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2004.
9. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. Под ред. Ю.Б. Белоусова и др. М.: Общество клинических исследователей, 2000.

АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® И ДИНАМИКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА У ПАЦИЕНТОВ С СОСУДИСТЫМИ НЕЙРОКОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

О.В. ВИНОГРАДОВА, Е.Е. ГУСЕВА
ООО «Медицинский лучевой центр», г. Самара

Цель исследования – изучить динамику неврологических симптомов и синдромов у пациентов с сосудистыми нейрокогнитивными нарушениями при применении Мексидола® (этилметилгидроксипиридина сукцината).

Материал и методы. Были обследованы 82 пациента с хронической ишемией головного мозга (дисциркуляторной энцефалопатией 1–2 ст.), наличием нейрокогнитивных нарушений сосудистого генеза (по шкале Хачинского >7). В первую группу вошли 40 человек среднего возраста 64,42±14,17 лет, у которых применялась основная терапия. Вторую группу составили 42 человека среднего возраста 67,09±7,79 лет, получавшие в дополнение к основной терапии Мексидол®.

Результаты и заключение. Проведенное предварительное исследование показало клиническую эффективность Мексидола® в лечении пациентов с хронической ишемией головного мозга различного генеза. Результаты демонстрируют положительное действие препарата в предотвращении прогрессирования и улучшения когнитивной дисфункции, качества жизни пациентов, уменьшения выраженности тревожных расстройств. Для лечения и профилактики хронической ишемии мозга у лиц пожилого возраста рекомендованы повторные курсы инъекционного введения Мексидола® (2–3 раза в год) с назначением в последующем таблетированной формы препарата.

Ключевые слова: хроническая недостаточность мозгового кровообращения, Мексидол®.

Проблема сосудистых заболеваний головного мозга является одной из важнейших медико-социальных проблем здравоохранения. Хроническая ишемия мозга (ХИМ) – особая разновидность сосудистой церебральной патологии, обусловленная медленно прогрессирующим диффузным нарушением кровоснабжения головного мозга с постепенно нарастающими дефектами его функционирования. Актуальность изучения эффективного лечения церебральных ишемических поражений обусловлена их широким распространением, высоким удельным весом инвалидизации, а также снижением качества жизни пациентов. Базовыми нейропротекторами для пациентов с ХИМ служат антиоксиданты, к которым могут добавляться мембранопротекторы или нейромедиаторы. Оптимизация выбора нейропротекторной терапии особенно важна для пациентов старшей возрастной группы с сопутствующей патологией, которым зачастую требуется назначение нескольких лекарственных препаратов с различными механизмами действия, что увеличивает риск негативных воздействий на организм. По этой причине терапия этой категории пациентов должна быть тщательно продумана и включать препараты комбинированного действия, корректирующие церебральную перфузию, нейромедиаторные нарушения и энергетический метаболизм.

Цель исследования – изучить динамику неврологических симптомов и синдромов у пациентов с сосудистыми нейрокогнитивными нарушениями при применении Мексидола® (этилметилгидроксипиридина сукцината).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были обследованы 82 пациента с хронической ишемией головного мозга, дисциркуляторной энцефалопатией 1–2 ст., наличием нейрокогнитивных нарушений сосудистого генеза (по шкале Хачинского >7). Из исследования исключались пациенты с повторными острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), некорректируемой высокой артериальной гипертензией

(АГ), афатическими расстройствами (как затрудняющими исследование когнитивных функций), а также больные с тяжелыми соматическими заболеваниям в стадии декомпенсации.

В первую группу вошли 40 человек (17 мужчин и 23 женщины) 52–79 лет (средний возраст 64,42±14,17 лет), у которых применялась основная терапия. Вторую группу составили 42 человека (19 мужчин и 23 женщины) 53–80 лет (средний возраст 67,09±7,79 лет), получавшие в дополнение к основной терапии Мексидол®. В анамнезе у 26 (61,9%) пациентов старше 60 лет отмечались транзиторные ишемические атаки (ТИА).

Схема применения Мексидола® во второй группе была следующей: по 250 мг на 100 мл физиологического раствора внутривенно капельно на протяжении 15 дней, затем внутримышечно по 100 мг в течение 15 дней. В ряде случаев лечение препаратом было продолжено в таблетированной форме.

Оценка эффективности базировалась на следующих показателях:

1. переносимость препарата (изменение артериального давления, нарушение сердечного ритма, диспепсия, ортостатические реакции);
2. оценка восстановления нейрокогнитивных функций по шкалам MMSE, уровень депрессии по шкале Гамильтона;
3. оценка динамики кровотока с помощью цветного допплеровского картирования брахиоцефальных сосудов (ЦДК БЦС);
4. магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга;
5. степень удовлетворенности терапией.

Контроль лечения проводился на 1-й, 2-й, 3-й, 6-й месяцы наблюдения с оценкой выраженности неврологической симптоматики. Для оценки выраженности когнитивного дефицита использовалась шкала MMSE, тревоги и депрессии – шкала Гамильтона. Степень удовлетворенности оценивалась по 5 показателям: боль, дискомфорт, физическая активность, повседневная деятельность, самообслуживание (шкала EQ-5D), а также по 100-балльной визуальной шкале самооценки.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ SPSS for Windows v.17.0. Все полученные данные обработаны методом вариационной статистики. Для каждого количественного параметра были определены среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (SD), ошибка среднего (m), достоверность (коэффициент Стьюдента). Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$ и $p < 0,01$. Для качественных данных определяли показатели частоты (%).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первичном приеме у пациентов второй группы, получавших в комплексной терапии

Таблица 1. Динамика жалоб пациентов, получавших Мексидол® (процент от общего количества)

ЖАЛОБЫ	ПЕРВИЧНЫЙ ОСМОТР		1 МЕС		3 МЕС		6 МЕС	
	К. ГР.	МЕКСИДОЛ®	К. ГР.	МЕКСИДОЛ®	К. ГР.	МЕКСИДОЛ®	К. ГР.	МЕКСИДОЛ®
Головная боль	97,5 (39)	95,23 (40)	92,5 (37)	78,57 (33)	87,5 (35)	52,38 (22)	82,5 (33)	45,23 (19)
Головокружение	85 (34)	85,71 (36)	80 (32)	76,19 (32)	75 (30)	52,38 (22)	70 (28)	26,19 (11)
Шум в ушах	82,5 (33)	83,3 (35)	82,5 (33)	80,95 (34)	80 (32)	76,19 (32)	67,5 (27)	61,9 (26)
Снижение памяти	92,5 (37)	97,61 (41)	87,5 (35)	92,85 (39)	80 (32)	73,8 (31)	72,5 (29)	59,52 (25)
Общая слабость	82,5 (33)	80,95 (34)	72,5 (29)	71,4 (30)	67,5 (27)	64,28 (27)	65 (26)	47,61 (20)
Нарушение сна	80 (32)	73,8 (31)	75 (30)	64,28 (27)	70 (28)	61,9 (26)	62,5 (25)	52,38 (22)
Метео-чувствительность	87,5 (35)	88,09 (37)	82,5 (33)	78,57 (33)	77,5 (31)	64,28 (27)	67,5 (27)	54,76 (23)
Раздражительность	80 (32)	90,47 (38)	77,5 (31)	78,57 (33)	72,5 (29)	66,6 (28)	65 (26)	57,14 (24)
Шаткость при ходьбе	92,5 (37)	92,85 (39)	90 (36)	83,33 (35)	77,5 (31)	69,04 (29)	75 (30)	45,23 (19)
Эмоциональная неустойчивость	90 (36)	88,09 (37)	85 (34)	78,57 (33)	80 (32)	71,4 (30)	67,5 (27)	66,6 (28)

Мексидол®, регистрировались следующие синдромы: цефалгический – у 39 человек (97,23%), вестибулоатактический (головокружение, нистагм, атаксия при пробах) – у 40 человек (95,2%), пирамидный – у 32 человек (76,19%), чувствительные расстройства – у 34 человек (80,95%). Пирамидная симптоматика проявлялась наличием рефлексов орального автоматизма, свидетельствующих о двустороннем поражении глубоких отделов полушарий мозга, анизорефлексией, оживлением сухожильных рефлексов, наличием патологических пирамидных знаков, а также легкими парезами. У всех пациентов наблюдалась высокая метеочувствительность.

В *табл. 1* представлены основные симптомы заболевания, их динамика до и после лечения в течение 1-го, 3-го и 6-го месяца. Отмечалось существенное положительное влияние Мексидола® на головные боли (этот симптом снизился даже после 1 мес его применения, а после курса терапии наблюдался в 2 раза реже, чем до лечения), головокружение, неустойчивость, невротические расстройства. Аналогичным образом препарат повлиял и на вегетативные симптомы: снизилась метеочувствительность, а сохранившиеся симптомы стали менее выраженными. В эмоциональной сфере на фоне применения Мексидола® у значительной части пациентов наблюдалось снижение раздражительности, тревожности, появлялся интерес к жизни, улучшилась память, концентрация внимания, улучшение общего самочувствия.

При анализе динамики неврологических симптомов достоверных изменений через 1 мес получено не было. После 3 мес исследования выявлялось снижение мышечного тонуса, постуральной неустойчивости. Через 6 мес регистрировалась положительная динамика: снижение пирамидной недостаточности, вестибулоатактического синдрома, чувствительных нарушений. В контрольной группе также отмечалась аналогичная положительная динамика, но уменьшение вестибулоатактических проявлений было незначительным.

ЦДК БЦС, транскраниальное дуплексное сканирование (ТКДС) проводилось на аппарате ультразвуковой диагностики Vivid 7 Dimension. Оценивались морфологические изменения сосудов, качественные и количественные показатели кровотока. Высчитывался индекс Пурсело – разность максимальной систолической и конечной диастолической частот к максимальной систолической частоте: R1=(A–Dk)/A. При исследовании состояния кровотока в основной группе затруднение венозного оттока от легкой до выраженной степени наблюдалось у 39 пациентов (92,85%), нарушение сосудистого тонуса по типу ангиодистонии – 12 (28,57%), по типу гипертонуса сосудов – у 9 (21,42%), по типу гипотонии – у 7 (16,6%).

Отмечалось увеличение индекса Пурсело (RI) до 0,62±0,07, что указывает на повышение периферического сопротивления. У всех пациентов кровоток носил магистральный характер. Однако в 64,28% (27 чел.) выявлялись признаки диффузного атеросклеротического поражения. Асимметрия кровотока в бассейне внутренней сонной артерии (ВСА) выявлены у 40,47% (17 чел.), в бассейне позвоночной артерии (ПА) – у 80,95% (34 чел.). Отмечалось снижение кровотока по средней мозговой артерии (СМА) до 53,8±6,4 м/с. Через 6 мес выявлена динамика в уменьшении асимметрии в бассейне ПА на 50% (у 17 больных). Достоверных изменений по показателям кровотока в СМА, индексу Пурсело выявлено не было.

В контрольной группе при исследовании состояния кровотока были выявлены признаки диффузного атеросклеротического изменения в 55% (22 чел.), асимметрия кровотока в бассейне ВСА – у 32,5% (13 чел.), в бассейне ПА – у 87,5% (32 чел.), увеличение индекса Пурсело (RI) до 0,64±1,1. Через 6 мес зарегистрирована динамика в уменьшении асимметрии в бассейне ПА на 43,75% (14 чел.). Разница между первой и второй группой статистически незначима.

МРТ головного мозга проводилась на МРТ-аппаратах Philips Neusoft Superstar и Siemens Magneton Simphony с напряженностью магнитного поля 0,35 и 1,5 ТЛ. При исследовании у всех пациентов выявлялись признаки энцефалопатии сосудистого генеза с множественными участками ишемии, преимущественно в субкортикальных и перивентрикулярных областях. В основной группе очаговые изменения различной локализации наблюдались в 69,04% случаев (29 чел.), в том числе единичные очаги размером от 15 до 45 мм у 44,8% (13 чел.), множественные очаги размером от 5 о 15 мм – у 65,2% (16 чел.). В контрольной группе очаговые изменения наблюдались в 75% (30 чел.), в том числе единичные очаги у 46,6% (14 чел.), множественные – у 53,33% (16 чел.).

Измерялось межкрючковое расстояние как визуальная шкальная МРТ-оценка атрофических изменений головного мозга. По данным нейровизуализации, атрофические изменения затрагивают не только гиппокампальную формацию, но и выявляются в других структурах: базальных ядрах, миндалине, парагиппокампальной извилине. Отмечалось преобладание атрофии медиобазальных отделов височных долей незначительной и умеренной степени у 61,9% (26 чел.). При этом межкрючковое расстояние оказалось увеличенным у 16,6% (7 чел.) в основной группе и у 22,5% (9 чел.) – в контрольной. Признаки викарной гидроцефалии выявлены в основной группе у 38,09% (16 чел.), наружной гидроцефалии – у 21,42% (9 чел.), смешанной – у 11,9% (5 чел.), внутренней – у

2,3% (1 чел.). В контрольной группе викарная гидроцефалия выявлена у 30% (12 чел.), наружная гидроцефалия – у 37,5% (15 чел.), смешанная – у 7,5% (3 чел.).

Все пациенты оценивались по ишемической шкале Хачинского. Результаты составили больше 7 баллов, что подтверждало сосудистый генез нейрокогнитивных нарушений. В основной группе средний балл по этой шкале составил 10,23±1,84 баллов, в контрольной – 9,7±2,68 баллов.

Для определения выраженности когнитивного дефицита использовалась психометрическая шкала MMSE. В группе пациентов, получавших Мексидол®, деменция умеренной степени выраженности выявлена у 14,28% (6 чел.), деменция легкой степени выраженности – у 64,28% (27 чел.), легкие когнитивные нарушения – у 21,42% (9 чел.). В контрольной группе (1-я группа) аналогичные показатели составили 12,5% (5 чел.), 66,7% (28 чел.) и 16,6% (7 чел.) соответственно. Через 6 мес применения препарата Мексидол® в основной группе доля больных с деменцией легкой степени выраженности увеличилась до 71,42% (30 чел.) за счет пациентов с более выраженными мнестическими нарушениями, доля которых составила 7,14% (3 чел.) (*рис. 1*). Увеличился суммарный средний балл – с 23 до 26. В контрольной группе также наблюдалось улучшение когнитивных функций – с 23 до 25 баллов.

Для оценки депрессии использовалась шкала Гамильтона. Уровень депрессии с высоким индексом (>14) наблюдался в основной группе у 52,38% (22 чел.), умеренная депрессия (14–17 баллов) – у 33,3% (14 чел.), выраженная – у 19,04% (8 чел.). Средний показатель к началу лечения составлял 12,85±3,71. Через 3 мес применения Мексидола® доля пациентов с высоким индексом (>14) сократилась до 26,19% (11 чел.), а к 6 мес наблюдений составила 4,76% (2 чел.). Средний показатель по шкале Гамильтона к 6-му месяцу находился в пределах 8,7±3,35.

В контрольной группе уровень депрессии с высоким индексом в начале лечения составил 52,5% (21 чел.), к 6-му мес снизился до 15% (6 чел.). Средний показатель в начале наблюдения был 12,3±4,6, через 6 мес – 9,27±3,47. Динамика показателей депрессии в основной группе отражена на *рис. 2*.

Нередко пациенты с ХИМ нуждаются в назначении антидепрессантов. Для этой группы препаратов характерно постепенное развитие клинического эффекта, а для достижения стабильной высококачественной ремиссии необходима длительная поддерживающая терапия. К побочным эффектам антидепрессантов относятся экстрапирамидные нарушения, соматовегетативные, вестибулоатактические расстройства.

Доказано анксиолитическое и транквилизирующее действие Мексидола®, проявляющееся в уменьшении чувства тревоги, нормализации сна. Сочетанное применение антидепрессантов и Мексидола® уменьшает выраженность побочных действий, позволяет снизить дозу антидепрессантов с достижением необходимого терапевтического эффекта, что повышает вероятность достижения стойкой ремиссии.

В основной группе исследования отмечалось увеличение показателя качества жизни по шкале EQ-5D с 72,4±5,62 до 81,3±3,43 баллов (через 6 мес) ($p < 0,01$). В контрольной группе достоверного увеличения этого показателя не наблюдалось (с 72,6±4,16 до 76,3± 4,42).

Назначенное лечение Мексидолом® хорошо переносилось пациентами. Никаких побочных

Рис. 1. Динамика выраженности когнитивного дефицита в основной группе, %

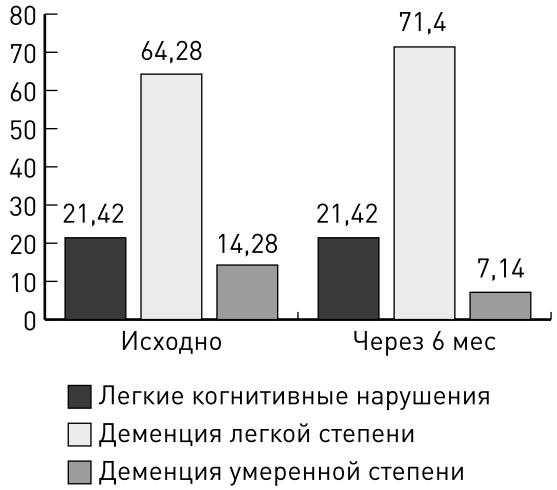
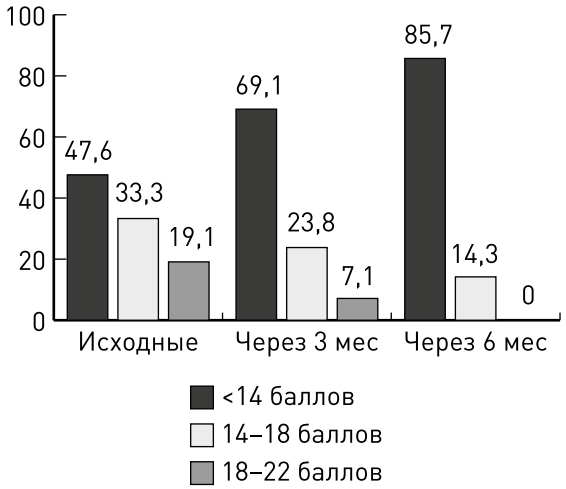


Рис. 2. Динамика изменений индекса Гамильтона (%) в основной группе



эффектов, вынуждающих прервать назначенную терапию, зафиксировано не было. В начале лечения 3 пациента пожаловались на ощущение жара во всем теле и периодически возникающую нехватку воздуха во время капельного введения препарата, продолжающуюся в течение 3–5 мин. Было рекомендовано более медленное введение препарата. 5 человек отмечали сонливость после капельного введения. Все эти жалобы прошли к концу первой недели терапии.

Примерно у половины пациентов к 4–5 мес вновь возникали жалобы, что обусловило необходимость в повторном курсе лечения, который был проведен на 6-м месяце. В этом случае регистрировался более быстрый регресс субъективной симптоматики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное предварительное исследование показало клиническую эффективность Мексидола® в лечении пациентов с ХИМ различного генеза. Результаты демонстрируют положительное действие Мексидола® в предотвращении прогрессирования и улучшения когнитивной дисфункции, улучшения качества жизни пациентов, уменьшения выраженности тревожных расстройств. Для лечения и профилактики ХИМ у лиц пожилого возраста рекомендованы повторные курсы лечения (2–3 раза в год), с назначением в последующем таблетированной формы препарата в дозе 125 мг 2–3 раза/сут в течение 1 мес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бувина О.А., Евзельман М.А. Применение мексидола при энцефалопатиях различного генеза. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Прил. 1. С. 13–14.
2. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии. 2012. № 12. С. 86–90.
3. Новиков В.Е., Катунина Н.П. Фармакология и биохимия гипоксии. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2002. Т. 1. С. 73–87.
4. Полозова Т.М. Опыт применения Мексидола и его комбинации с декстраном 40 для коррекции экстрапирамидных и соматовегетативных побочных эффектов антидепрессивной фармакотерапии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Прил. 1. С. 96–99.
5. Путилина М.В. Хроническая ишемия мозга. Возможности патогенетической терапии. Справочник поликлинического врача. 2014. № 8. С. 71–76.
6. Стаценко М.Е., Туркина С.В. Сердечно-сосудистая коморбидность: фокус на коррекцию тканевой ишемии и энергодефицита. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2016. Т. 9. № 6. С. 5.
7. Суслина З.А., Смирнова И.Н., Танашян М.М., Кистенев Б.А., Шарыпова Т.Н. Мексидол при хронических формах цереброваскулярных заболеваний. Лечение нервных болезней. 2002. № 3. С. 28–33.
8. Янишевский С.Н. Опыт применения препарата Мексидол в лечении хронической недостаточности мозгового кровообращения у пациентов со стенозирующе-окклюзионным поражением магистральных брахицефальных сосудов. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Прил. 1. С. 159–163.
9. Folstein M., Folstein S., McHugh P. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J. Psychiatr. Res. 1975; 12: 189–98.
10. Hamilton M. A rating scale for depression. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 1960; 23: 56–62.

АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ

О.В. ВИНОГРАДОВА, Е.Е. ГУСЕВА
ООО «Медицинский лучевой центр», г. Самара

Цель исследования – изучение динамики неврологических симптомов и синдромов, показателей электромиографии (ЭМГ) у пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией (ХВДП) при применении Мексидола®.

Материал и методы. Оценивались данные 21 пациента с ХВДП. В первую (контрольную) группу вошли 10 человек среднего возраста 51,9±20,2 лет, находившиеся под наблюдением в 2015–2016 гг. и получавшие основную терапию, во вторую (основную) – 11 пациентов среднего возраста 51,81±12,6 лет, у которых в дополнение к основной терапии применялся Мексидол®.

Результаты и заключение. Результаты демонстрируют положительное действие Мексидола® на качество жизни пациентов с ХВДП, выявлена тенденция к достоверности улучшения неврологического дефицита по шкале NIS. Учитывая действие Мексидола® на универсальные механизмы метаболизма клеток, необходимо расширить диапазон его применения в неврологии, так как включение этого препарата в комплексную терапию сосудистых, воспалительных, дегенеративных, дисметаболических заболеваний будет способствовать более эффективному лечению.

Ключевые слова: хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, Мексидол®.

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) – аутоиммунная полинейропатия, характеризующаяся постепенным началом и медленно прогрессирующими двигательными и чувствительными нарушениями в конечностях. Распространенность этого заболеваниями составляет 1–1,9 случая на 100 тыс. чел. Диагноз ХВДП основывается преимущественно на клинических проявлениях и результатах исследований проводимости нервов, свидетельствующих о демиелинизации. Диагностика полиневропатий – сложная клиническая задача, более чем в 40% случаев ее причина остается неясной. Наблюдение за пациентами показывают, что около 20% случаев полиневропатиий составляет именно ХВДП. До 14% полиневропатий пожилого возраста также приходится на ХВДП, приводящую к выраженным двигательным и чувствительным нарушениям и имеющую серьезный негативный прогноз. ХВДП отличается малой изученностью патогенеза, трудностями в диагностике из-за гетерогенной клинической картины, отсутствием общепринятых критериев и тактики лечения. В результате большое количество пациентов проходят под диагнозом «полинейропатия неясного генеза» и не получают адекватного лечения курабельного заболевания.

Диагностические критерии ХВДП, включающие клинические и лабораторные данные, были предложены Европейской федерацией неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies) в 2010 г.

Лечение ХВДП состоит из патогенетической и симптоматической терапии. К патогенетической терапии первой линии относятся глюкокортикостероиды (ГКС), иммуноглобулин G для внутривенного введения (IgG) и плазмаферез (ПФ). ГКС (метилпреднизолон, преднизолон) назначают в дозе 1 мг/кг/сут в течение 2–4 нед с последующим снижением дозы на 5 мг каждые 2–3 нед. Продолжительность лечения ГКС составляет 1–2 года.

В симптоматическую терапию включают метаболические и вазоактивные препараты, а также средства, купирующие неврологические боли.

Мексидол® сочетает антиоксидантные свойства с антигипоксической активностью. Механизм противогипоксического действия препарата связан с его специфическим влиянием на энергетический обмен. Он снижает активность микросомальных реакций (посредством образования комплексов, связываясь с цитохромом Р-450) и тем самым уменьшает эндотоксикоз на уровне отдельного органа и организма в целом, благода-

ря чему обладает широким спектром фармакологических эффектов.

Цель исследования – изучение динамики неврологических симптомов и синдромов, показателей электромиографии (ЭМГ) у пациентов с ХВДП при применении Мексидола®.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Оценивались данные 21 пациента с ХВДП, подтвержденной ЭМГ исследованием и клинической картиной. Исключались пациенты с тяжелыми соматическим заболеваниями в стадии декомпенсации, сахарным диабетом, хроническим алкоголизмом, наследственной моторно-сенсорной полинейропатией (по данным семейного анамнеза), больные с противопоказаниями к проведению ЭМГ (эпилепсия, психические расстройства).

В первую (контрольную) группу вошли 10 человек (6 мужчин и 4 женщины) 42–70 лет (средний возраст 51,9±20,2 лет), находившиеся под наблюдением в 2015–2016 гг. и получавшие основную терапию (ГКС), во вторую (основную) – 11 пациентов (6 мужчин и 5 женщин) 34–71 года (средний возраст 51,81±12,6 лет), у которых в дополнение к основной терапии применялся Мексидол®.

Оценка терапии базировалась на следующих показателях:

1. переносимость препарата (изменение артериального давления, нарушение сердечного ритма, диспепсия, ортостатические реакции);
2. динамика показателей по ЭМГ;
3. степень удовлетворенности лечением;
4. неврологический статус оценивали по шкале NIS (Neuropathy impairment score – шкала невропатических нарушений), субъективные признаки полинейропатий – по общей шкале TSS (Total Symptom Score – общая шкала неврологических симптомов);
5. объективизация степени двигательных и сенсорных расстройств, а также изучение характера повреждений периферических нервов – с помощью стимуляционной электронейромиографии (ЭНМГ) на нейрофизиологическом комплексе Нейро-МВП («Нейрософт», Россия) по стандартной методике. Учитывались следующие показатели: скорость проведения импульса, амплитуда и длительность М-ответа, резидуальная латентность и латентность F-волны, скорость распространения возбуждения (СРВ), амплитуды дистального М- и S-ответов, резидуальная латенция и наличие блоков проведения возбуждения (БПВ). Достоверным БПВ считалось снижение амплитуды М-ответа на 50% и более.

Динамическое наблюдение за участниками исследования состояло из сбора жалоб, анамнеза, неврологического осмотра, включавшего оценку мышечной силы по 6-балльной шкале в проксимальных и дистальных мышцах рук и ног, сухожильных рефлексов, мышечных атрофий, нарушений поверхностной и глубокой чувствительности. Контроль терапии проводился в 1-й, 2-й, 3-й, 6-й месяцы с оценкой выраженности симптоматики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ведущим симптомом клинической картины, определявшим тяжесть ХВДП, выступала мышечная слабость, которая в верхних конечностях наблюдалась у 3 пациентов (27,2%), в нижних – у 6 (54,4%). Сочетанная слабость «руки–ноги» была зарегистрирована у 2 пациентов (18,1%).

Анализ двигательных расстройств выявил преобладание легких парезов над глубокими (*рис. 1*). Слабость мышц туловища наблюдалась у 2 чел. (18,1%), сухожильные рефлексы на руках отсутствовали у 9 чел. (81,8%), на ногах – у 10 (90,9%). Мышечные атрофии в руках отмечались у 3 чел. (27,2%), на ногах – у 5 (45,4%). У 1 пациента (9%) имел место не грубо асимметричный характер поражения. Оценка чувствительных расстройств выявила нарушение поверхностной (болевой) чувствительности в руках у 9 чел. (81,1%), в ногах – у 11 (100%), глубокой чувствительности в руках – у 3 (27,2%) и в ногах – у 9 (81,8%).

У 3 чел. (27,2%) был выявлен болевой невропатический синдром. У большинства в жалобах и/или в анамнезе отмечались ноющие боли, жжение, ощущение холода или жара в дистальных отделах конечностей. При неврологическом осмотре выявлялись гиперпатия, аллодиния (тактильная и температурная), гипо- или гипералгезия. Демографические и анамнестические данных пациентов представлены в *табл. 1.*

При анализе клинической картины было установлено, что у 3 пациентов (27,7%) заболевание

Рис. 1. Распределение выраженности парезов верхних и нижних конечностей

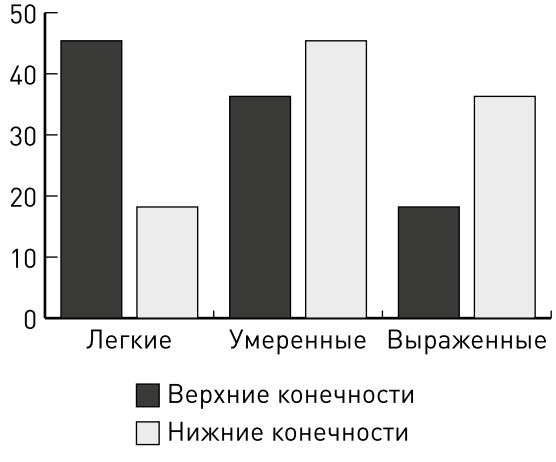
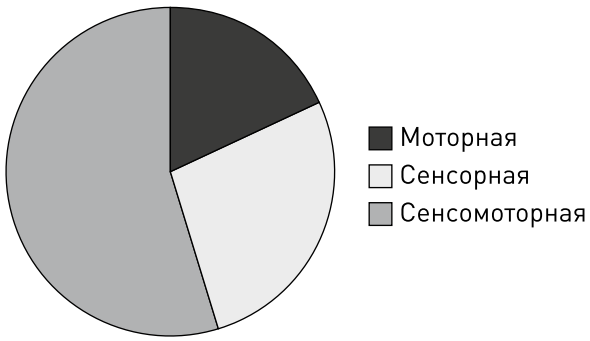


Таблица 1. Демографические и анамнестические данные больных в группах

ПОКАЗАТЕЛИ	ГРУППА III (N=11)	ГРУППА IV (N=10)
Средний возраст, лет [M(SD)]	51,8	51,9
Соотношение «мужчины–женщины» (абсолютное количество пациентов)	5/6	6/4
Средняя продолжительность заболевания, мес [M(SD)]	12	13,1
Тип течения: рецидивирующий/хронический прогрессирующий или монофазный (абсолютное количество пациентов)	4/8	3/7
Сочетание с системной патологией (абсолютное количество пациентов)	0	1

начиналось с нарушения поверхностной чувствительности на стопах, у 2 (18,1%) – с двигательной симптоматики. Одновременное начало с двигательных и чувствительных нарушений было зарегистрировано у 6 пациентов (54,5%). Развитие клинических симптомов имело восходящий тип

Рис. 2. Распределение пациентов по формам хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии



у 8 чел. (72,7%). Сопоставление анамнестических данных и жалоб пациентов представлены в *табл. 2.*

На основании анализа клинической картины пациенты с ХВДП были разделены на три группы: с моторной (2 пациента), сенсорной (n=3) и сенсорно-моторной формой (n=6) (*рис. 2*).

Проведен сравнительный анализ между группами. В группу с моторной формой ХВДП вошли пациенты более молодого возраста, с меньшей продолжительностью заболевания на момент обследования (2 и 8 мес), с преобладанием ремиттирующего течения.

Первые симптомы улучшения были зафиксированы через 1 мес наблюдения. В основной группе исследования, получавшей Мексидол®, через 6 мес лечения в двигательной сфере отмечалось увеличение силы мышц в дистальных отделах рук и ног у 11 человек (100%). У больных с проксимальной слабостью мышц рук сила восстановилась полностью у 2 чел. (33,3%). При ретроспективном анализе амбулаторных карт и

Таблица 2. Сопоставление анамнестических данных и жалоб пациентов в группах

КЛИНИЧЕСКИЕ ГРУППЫ		ОСНОВНАЯ ГРУППА (N=11)	КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА (N=10)
Наличие онемения		11 (100)	7 (70%)
Распределение онемения	Руки	-	2 (20%)
	Ноги	10 (90,9%)	5 (50%)
	Руки, ноги	1 (9,09%)	-
Наличие гиперестезии в стопах		3 (27,2%)	3 (30%)
Нарушение походки		9 (81,8%)	7 (70%)
Мышечная слабость		11 (100%)	9 (90%)
Распределение мышечной слабости	Руки	3 (27,2%)	-
	Ноги	6 (54,5%)	3 (30%)
	Руки, ноги	2 (18,1%)	6 (60%)
Нейропатические боли		3 (27,2%)	4 (40%)
Парестезии		6 (54,5%)	4 (40%)

Таблица 3. Динамика двигательных и чувствительных расстройств

ПОКАЗАТЕЛИ (M+Σ), БАЛЛЫ	ОСНОВНАЯ ГРУППА		КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА	
	ДО	ЧЕРЕЗ 6 МЕС	ДО	ЧЕРЕЗ 6 МЕС
Сила в руках				
Проксимально	3,8±1,1	4,8±0,95t	4,2±1,1	4,6±0,95
Дистально	3,3±1,1	4,2±0,7	3,7±1,3	4,6±1,1
Сила в ногах				
Проксимально	2,7±0,9	4,2±1	2,6±1,2	3,5±1,1
Дистально	3,5±1,3	4,5+/-0,5	3,6±0,95	4,4±1,3
Чувствительность, ноги	3,2±2,8	4,1±3,5	3,8±2,4	4,3±0,8

ЭМГ исследования в контрольной группе также отмечалось увеличение силы мышц в дистальных отделах верхних и нижних конечностей. Восстановление силы в проксимальных отделах верхних конечностей у 1 чел. (20%). Данные динамики двигательных и чувствительных расстройств в основной и контрольной группах представлены в *табл. 3.*

У всех пациентов при ЭМГ-исследовании был выявлен демиелинизирующий характер поражения нервов рук и ног, выраженное аксональное поражение сенсорных волокон по полинейропатическому типу. Наряду с признаками диффузной демиелинизации наблюдались признаки сегментарной демиелинизации в виде блоков проведения возбуждения (БПВ) и выпадения Р-волн – возможного признака наличия БПВ в проксимальных участках нерва.

При ЭМГ-контроле эффективности лечения у 4 из 5 пациентов было отмечено уменьшение количества БПВ. Улучшались амплитудные и скоростные параметры по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов верхних и нижних конечностей, увеличение скорости распространения возбуждения (СРВ) в дистальных участках нервов, снижение резидуальной латенции. Динамика показателей ЭМГ отражена в *табл. 4.*

Сравнительная оценка динамики тяжести неврологического дефицита с применением шкалы NIS отражена на *рис. 3.* Степень мышечной слабости и нарушений сухожильных рефлексов в основной и контрольной группах были одинаковыми. Общий счет по шкале NIS в основной группе составил 53,72±11,17, в контрольной – 51,81±12,64. В динамике после

Таблица 4. Динамика показателей электромиографии

ПАРАМЕТРЫ	ОСНОВНАЯ ГРУППА		КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА	
ЭМГ – ПОКАЗАТЕЛИ (M+Σ)	ИСХОДНО	ЧЕРЕЗ 6 МЕС	ИСХОДНО	ЧЕРЕЗ 6 МЕС
Срединный нерв (двигательные волокна)				
СРВ (м/с)	32,8±14.1	42,3±3,9	36,8±11,2	44,6±4,4
Амплитуда М-ответа (мВ)	4,2±2,2	5,9±2,7	3,9±4,3	5,4±2,9
Резидуальная латенция (мс)	2,42±1,6	1,18±3,6	2,7±2,2	1,9±3,5
Латенция F-волны, min (мс)	44,1±13,9	42,2±11,2	45,2±9,4	43,7±8,1
F-волна, СРВ, min (м/с)	27,3±10,2	32,4±9,7	29,4±5,2	34,1±7,4
Большеберцовый нерв				
СРВ (м/с)	26,2±9,7	34,35±7,1	28,1±7,5	36,4±6,8
Амплитуда М-ответа (мВ)	2,2±2,0	1,88±3,6	3,2±3,2	2,7±2,6
Резидуальная латенция (мс)	3,5±2,2	2,6±5,2	3,7±4,1	2,6±6,9
F-волна, СРВ, min (м/с)	32,6±6,1	41,8±4,3	31,4±5,8	40,9±3,9
Срединный нерв (сенсорные волокна)				
СРВ (м/с)	41,8±11,2	48,4±9,5	42,7±8,8	47,3±10,2
Амплитуда S-ответа (мкВ)	5,3±5,4	6,8±3,9	5,8±5,2	7,03±5,8

Рис. 3. Сравнительная оценка динамики тяжести неврологического дефицита в группах исследования с применением шкалы NIS

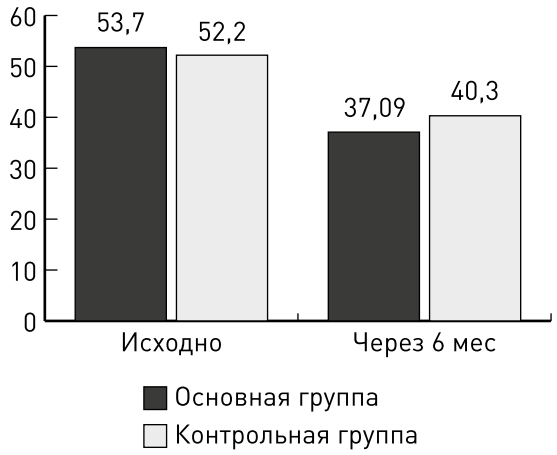
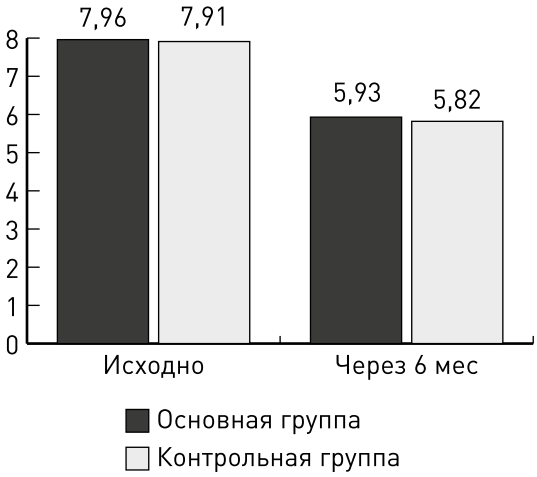


Рис. 4. Динамика общих симптомов в группах исследования по шкале TSS



6 мес наблюдения в основной группе этот показатель составлял 37,09±10,48, в контрольной – 40,3±15,5 (p <0,098), т.е. имелась тенденция к достоверности различий.

Динамика субъективных проявлений полинейропатий по шкале TSS показана на *рис. 4.* В основной группе за время наблюдения показатель снизился с 7,96±4,36 до 5,93± 0,85, в контрольной – с 7,91±0,92 до 5,82±4,7.

При сравнении данных ЭМГ в основной и контрольной группах достоверных различий получено не было. Однако обращает на себя внимание, что у пациентов с ХВДП часто формируется клинико-электромиографическая диссоциация. То есть данные клинического осмотра и субъективных ощущений пациента не соответствуют результатам ЭМГ. В основной группе, получавшей в дополнение к базисному лечению курс Мексидола®, отмечалась более выраженная положительная динамика субъективных жалоб, тенденция к более быстрому устранению болей, увеличение силы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное предварительное исследование показало клиническую эффективность Мексидола® в лечении ХВДП. Результаты демонстрируют положительное действие Мексидола® в плане повышения качества жизни пациентов, выявлена тенденция к достоверности улучшения неврологического дефицита по шкале NIS. Учитывая действие Мексидола® на универсальные механизмы метаболизма клеток, необходимо расширить диапазон его применения в неврологии, так как включение этого препарата в комплексную терапию сосудистых, воспалительных, дегенеративных, дисметаболических заболеваний будет способствовать более эффективному лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии. 2012. № 12. С. 86–90.
2. Горшков И.П., Сидоркина Ю.В., Наумова Н.В. Опыт применения мексидола в терапии больных сахарным диабетом 2 типа с диабетической полинейропатией. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Прил. 1. С. 205–210.
3. Новиков В.Е., Катунина Н.П. Фармакология и биохимия гипоксии. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2002. Т. 1. С. 73–87.
4. Селицкий М.М. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия: от патогенеза к диагностике. Международный неврологический журнал. 2017. № 4. С. 77–81.
5. Стаценко М.Е., Тупкина С.В., Косивцова М.А. Возможности мексикора при его использовании в составе комбинированной терапии больных ИБС и сахарным диабетом 2 типа. Клиническая медицина. 2013. Т. 91. № 5. С. 59–62.

6. Супонева Н.А., Наумова Е.С., Гнедовская Е.В. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия у взрослых: принципы диагностики и терапия первой линии. Нервно-мышечные болезни. 2016. Т. 6. С. 47.
7. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/ Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. J. Peripher. Nerv. Syst. 2010; 15 (1): 1–9.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЧЕВЫМ И ДВИГАТЕЛЬНЫМ ДЕФИЦИТОМ

И.А. ВОЗНЮК, Э.Р. КАШАЕВА, О.А. ТЕТЕРИНА
Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе

Цель исследования – оценить эффективность препарата Мексидол® в терапии острых ишемических инсультов, его влияние на восстановление двигательной и речевой функции.

Материал и методы. Эффективность применения Мексидола® в комплексной терапии при ишемическом инсульте в левом каротидном бассейне изучали в сравнении со стандартной терапией. Были обследованы 60 пациентов: 1-ю (контрольную) группу составили 30 пациентов, у которых применялась стандартная терапия, пациенты 2-й группы (n=30) в комплексе со стандартной терапией получали Мексидол®.

Результаты. Использование в комплексной терапии препарата Мексидол® приводило к более быстрому восстановлению двигательного и речевого дефицита у пациентов с перенесенным инсультом.

Заключение. В нашем исследовании Мексидол® продемонстрировал высокую клиническую эффективность в плане восстановления уровня сознания, регресса двигательного и речевого дефицита, а также хорошую переносимость, что согласуется с результатами больших многоцентровых исследований этого многоцелевого препарата.

Ключевые слова: ишемический инсульт, нарушения двигательной и речевой функции, Мексидол®.

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) представляют собой одну из наиболее социальных проблем. В настоящее время церебральные инсульты занимают 2–3-е место среди причин смертности в большинстве стран мира. По данным федерального регистра, в России ежегодно регистрируется около 400 000–450 000 инсультов, при этом у 35–38% пациентов заболевание заканчивается летальным исходом, а более чем у 80% приводит к инвалидизации со стойким неврологическим дефицитом.

Почти у всех пациентов, перенесших инсульт, отмечаются двигательные расстройства и нарушения речи. К концу первого периода у 36% больных выявляется та или иная форма афазии в зависимости от локализации и тяжести процесса; у 14% пациентов отмечается дизартрия. Одни не могут вспомнить названия предметов и действий, выразить свою мысль; другие не в состоянии понять, что говорят окружающие. Однако у них сохраняются интеллект и память, в порядке артикуляционный аппарат, зрение и слух. Главной целью терапии служит возвращение пациентов к полноценному образу жизни, социальной адаптации посредством восстановления речи.

По нашим наблюдениям, чем раньше мы вовлечем больного в реабилитационный процесс, тем больше у нас возможностей восстановить утраченные функции. В работе центров по лечению острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) активно используются антиоксидантные препараты.

Мексидол® обладает высокой биодоступностью, его максимальная концентрация в плазме достигается через 45–50 мин. Препарат оказывает антигипоксическое, мембранопротекторное, ноотропное, противосудорожное и анксиолитическое действие, повышает устойчивость организма к стрессу. Мексидол® повышает резистентность организма к воздействию основных повреждающих факторов, к кислородзависимым патологическим состояниям (шок, гипоксия и ишемия, нарушения мозгового кровообращения, интоксикация алкоголем и антипсихотическими средствами).

Мексидол® улучшает мозговой метаболизм и кровоснабжение головного мозга, улучша-

ет микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов, стабилизирует мембранные структуры клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов) при гемолизе. Оказывает гиполипидемическое действие, уменьшает уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Мексидол® ингибирует процессы перекисного окисления липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, повышает соотношение «липид–белок», уменьшает вязкость мембраны, увеличивает ее текучесть. Препарат модулирует активность мембраносвязанных ферментов (кальций-независимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепиновый, ГАМК, ацетилхолиновый), что усиливает их способность связывания с лигандами, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи.

Мексидол® повышает содержание дофамина в головном мозге, вызывает усиление компенсаторной активности аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ, креатинфосфата и активацией энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизацию клеточных мембран.

Мексидол® способствует сохранению ганглиозных клеток сетчатки и волокон зрительного нерва при прогрессирующей невропатии, причинами которой выступают хроническая ишемия и гипоксия. Препарат улучшает функциональную активность сетчатки и зрительного нерва, увеличивая остроту зрения.

Цель настоящего исследования – оценить эффективность препарата Мексидол® в терапии острых ишемических инсультов, его влияние на восстановление двигательной и речевой функции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 60 пациентов в возрасте 45–85 лет (средний возраст 63±8,5 года): 25 мужчин и 35 женщин с ишемическим инсультом в левом каротидном бассейне. Данные пациенты были разделены на 2 группы:

- в 1-ю (контрольную) группу (30 человек) вошли пациенты, получавшие стандартную терапию при инсульте (антиагреганты, антикоагулянты, гипотензивные препараты, поляризующая смесь, гемодериват депротеинизированной крови молочных телят);
- пациенты 2-й группы (30 человек) дополнительно получали Мексидол® внутривенно капельно в дозировке 10 мл на 200 или 400 мл физиологического раствора.

У пациентов обеих групп отмечалась сходная очаговая неврологическая:

- расстройства сознания по шкале Глазго до уровня оглушения (у 14 пациентов во 2-й группе и у 16 – в контрольной);
- сопор (4 пациента в контрольной группе и 6 – во 2-й);
- двигательный дефицит в виде гемиплегии (по 3 пациента в каждой группе), гемипарезы;
- афатические расстройства, представленные моторной и сенсомоторной афазией (23 в контрольной группе и 26 – в группе Мексидола®).

Состояние пациентов также оценивалось по шкале NIHSS (от 9 до 17 баллов): в контрольной группе средний балл был равен 14, в группе Мексидола® – 13. Исследование неврологического дефицита проводилось в первые сутки посту-

Рис. 1. Влияние препарата Мексидол® на выраженность неврологического дефицита у пациентов с ишемическим инсультом

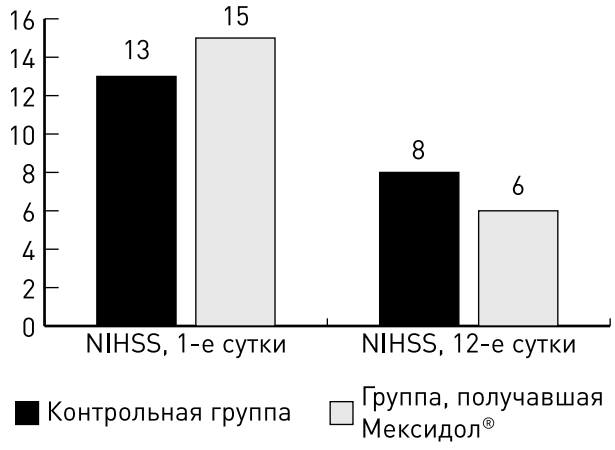
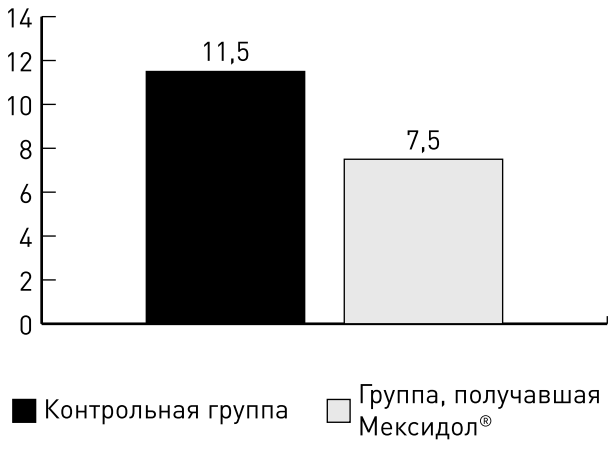


Рис. 2. Влияние препарата Мексидол® на восстановлении речевой функции у пациентов с ишемическим инсультом



пления пациентов в стационар и на 12-й день инсульта в динамике.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ Microsoft Excel 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования был выявлен положительный клинический эффект при применении препарата Мексидол®.

У пациентов контрольной группы восстановление сознания происходило в среднем на 6–7-й день терапии, у пациентов, получавших Мексидол®, – на 5–6-й. Состояние пациентов по шкале NIHSS в контрольной группе на 12-й день в среднем составляло 8 баллов, во 2-й группе – 6 баллов, т.е. у пациентов, применявших Мексидол®, отмечался более выраженный регресс неврологического дефицита (*рис. 1*).

В группе Мексидола® у 19 пациентов из 26 изначально была диагностирована моторная афазия, у 7 – сенсомоторная афазия. В контрольной группе моторная афазия наблюдалась у 17 из 23 пациентов, сенсомоторная – у 6.

При применении Мексидола® пациентами частичное восстановление речи диагностировано у 12 пациентов с моторной афазией и у 5 с сенсомоторной афазией на 7–8 сутки пребывания в стационаре. У пациентов же, получавших только стандартное лечение, речь на 5–7-е сутки носила те же признаки, что и при поступлении. Частичное восстановление речи наблюдалось к 11–12-м суткам (*рис. 2*).

Таким образом, процесс восстановления речи в группе пациентов, которым вводился Мексидол®, шел намного активнее, чем в контрольной группе.

Следует отметить, что в группе пациентов, получавших Мексидол®, отмечается достоверное улучшение самочувствия, фонового настроения и сна.

В ходе исследования Мексидол® хорошо переносился пациентами, не были зарегистрированы побочные явления, достоверно связанные с применением препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании Мексидол® продемонстрировал высокую клиническую эффективность в плане восстановления уровня сознания, регресса двигательного и речевого дефицита, а также хорошую переносимость. Полученные данные согласуются с результатами больших многоцентровых исследований этого многоцелевого препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бейн Э.С., Герценштейн Э.Н. Пособие по восстановлению речи у больных с афазией. 1962.
2. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2006.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 327 с.
4. Жулев Н.М., Пустозеров В.Г., Жулев С.Н. Цереброваскулярные заболевания: профилактика и лечение инсультов. СПб: Невский диалект, 2002. 384 с.
5. Машковский М.Д. Справочник «Лекарственные средства», изд. 14, 2000. 186 с.
6. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р., Бодыхов М.К,Кичук И.В., Гудкова Ю.В., Солдатенкова Т.Д., Кондрашова Т.Т., Калинина Е.В., Новичкова М.Д., Кербиков О.Б. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (приложение «Инсульт»). 2006. №18. С. 47–54.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Ю.В. ВОЛКОВ, Г.И. АХМЕТОВА, Н.М. АХМЕТЗЯНОВ, А.К. КЛЕНКОВ, О.Ю. ЛУШАВИН, А.Р. ВАХИТОВА, Л.Ю. АКИШИН, А.Д. ИСХАКОВА
ГАУЗ «Республиканский клинический неврологический центр» Минздрава Республики Татарстан, г. Казань

Цель исследования – оценка эффективности применения препарата Мексидол® при хронической ишемии головного мозга.

Материал и методы. 30 человек среднего возраста 50,8 лет с хронической ишемией головного мозга на фоне артериальной гипертензии различной степени тяжести в течение 3 мес получали Мексидол® по ступенчатой схеме: сначала внутривенно капельно, далее внутривенно струйно и, наконец, перорально.

Материал и методы. У подавляющего большинства пациентов наблюдался положительный эффект Мексидола® в отношении вестибулоатактических нарушений, почти у всех купировались головные боли и эмоциональные расстройства. Также отмечено улучшение в двигательной и когнитивной сферах у исследованных пациентов.

Заключение. Мексидол® – эффективное средство лечения хронической ишемии головного мозга, влияющее на основные симптомы заболевания.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, артериальная гипертензия, Мексидол®.

Эффективная нейропротекторная терапия должна быть направлена на гомеостатический контроль над максимальным числом компонентов ишемического каскада при хронической ишемии головного мозга (ХИМ) посредством применения некоторых препаратов разнонаправленного действия. К числу таковых в первую очередь относятся антигипоксанты, оказывающие эффективное воздействие на церебральную гемодинамику и метаболизм. Несомненным достижением отечественной науки в этой сфере стало создание препарата Мексидол® (МНН – этилметилгидроксипиридина сукцинат) – пионера антиоксидантной нейропротекции. Фармакологические свойства Мексидола® позволяют использовать его как нейропротектор в режиме монотерапии, а также в комплексном лечении ХИМ. Механизм действия препарата связан с ингибированием свободно-радикальных процессов и перекисного окисления липидов, способностью стабилизировать биомембраны клеток, активировать энергосинтезирующие функции митохондрий, модулировать рецепторные комплексы и ионные токи, усиливать связывание эндогенных веществ, улучшать синаптическую передачу и взаимосвязь структур мозга. **Целью нашего исследования** стало изучение эффективности препарата Мексидол® при хронической ишемии головного мозга.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 30 человек (15 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 35 до 80 лет (средний возраст 50,8 лет) с артериальной гипертензией (АГ) различной степени тяжести: II степень – у 20 человек (67%), III степень – у 10 (34%). Диагноз хронической ишемии головного мозга был подтвержден данными анамнеза, клинической картины, функциональными и неврологическими методами исследования. Исследование проводилось в течение 3 мес. Мексидол® назначался по 4 мл внутривенно капельно в течение 10 дней, затем внутривенно струйно в течение 10 дней и, наконец, в таблетированной форме на протяжении 2 мес. и 10 дней. Наряду с этим пациенты получали адекватную терапию хронической ишемии головного мозга.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 82% пациентов наблюдался значительный эффект Мексидола®. В 75% случаев имело место положительное действие препарата при вестибулоатактических нарушениях. Почти у всех купировался цефалгический синдром, уменьшились эмоциональные нарушения. Также было отмечено улучшение в двигательной и когнитивной сферах, особенно в группе больных с легкими и умеренными нарушениями. Субъективно положительный эффект от лечения отмечали 100% пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мексидол® служит эффективным средством лечения хронической ишемии головного мозга, влияющим на основные клинические симптомы этой распространенной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т.А. Антиоксидант Мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. Психофармакология, биология, наркология. 2001. №1. С. 2–12.
2. Воронина Т.А. Мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение. М., 2004. 16 с.
3. Луцкий М.А. Анамнез эффективности Мексидола в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 9. № 2. С. 57–59.
4. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р. и соавт. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности Мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. Журнал психиатрии и неврологии им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт». 2006. Т. 106. № 18. С. 47–54.
5. Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танашян М.М., Суслина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Журнал «Атмосфера. Нервные болезни». 2006. № 1. С. 33–36.

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ®

И.А. ВЫШЛОВА, С.М. КАРПОВ
Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России

Цель исследования – изучение эффективности использования препарата Мексидол® в комплексной терапии болевых синдромов в нижней части спины.

Материал и методы. В исследование вошли 40 пациентов с болевыми синдромами в нижней части спины. Контрольная группа (n=20) получала простые анальгетики, НПВП, миорелаксанты, физиотерапевтическое лечение, массаж. Основная группа (n=20) в дополнение к симптоматическому лечению получала Мексидол® по ступенчатой схеме.

Результаты. Анализ результатов терапии показал достоверное уменьшение болевого синдрома, а также более быстрый регресс симптомов натяжения у пациентов основной группы, применявших Мексидол®, по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Применение в составе комплексной терапии боли в нижней части спины препарата Мексидол® способствует более быстрому купированию болевого синдрома и, кроме того, позволяет добиться длительного, стойкого обезболивающего эффекта.

Ключевые слова: боль в нижней части спины, Мексидол®.

Боль – это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с текущим или потенциальным тканевым повреждением или описываемое в терминах такого повреждения.

Боли в спине остаются одной из наиболее частых причин потери трудоспособности людей молодого и среднего возраста. Среди многочисленных форм поражений суставов первое место занимают дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника и суставов.

У 1/3 пациентов острая боль переходит в хроническую. В ходе проведенного в Швеции почтового опроса 1806 человек были получены следующие результаты: 55% респондентов жаловались на боли продолжительностью более 3 мес, 49% – не менее 6 мес. Чаще от боли страдают женщины. У мужчин короче ремиссии, выше процент оперированных по поводу грыж дисков и ухода на пенсию по инвалидности.

С позиции иммунологии ноцицептивный механизм принимает участие в формировании боли путем активации ноцицепторов в поврежденном диске и окружающих тканях, содержащих свободные нервные окончания, при инициации иммунного воспаления. Из-за возникающей гипоксии и отека корешка страдает аксональный транспорт, что нарушает трофику тканей, ухудшает проведение электрических импульсов и приводит к двигательным и чувствительным расстройствам в соответствующих зонах. При боли отмечается активация перекисного окисления липидов, сопровождающаяся повышением уровней диеновых конъюгатов и малонового диальдегида. Продукты распада и токсины из мест дегенерации корешка за счет большего проксимально-дистального аксоплазменного градиента стремительно переносятся в нижние отделы сплетения и периферические нервы, вызывая там процессы, которые клинически проявляются дистальными парезами. С помощью ретроградного транспорта те же продукты распада попадают в тело нервной клетки, нарушая работу ее цитоплазменных структур и изменяя защитную функцию всего невронального аппарата. В результате происходят уменьшение выработки миелина, дальнейшее повреждение гемато-невронального барьера (вторичная демиелинизация) с развитием хронизации заболевания. При заживлении феномен периферической и центральной сенситизации исчезает, и, наоборот, чем длительнее сохраняется повреждение, тем длительнее персистирует боль.

С учетом этиопатогенетических сложностей хронических болевых синдромов в нижней части спины их терапия должна быть комплексной,

направленной на основные звенья патогенетического процесса, в том числе на подавление перекисного окисления липидов и сегментарной демиелинизации.

Цель исследования – изучение эффективности использования антиоксидантного препарата Мексидол® в терапии болевых синдромов в нижней части спины.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включено 40 пациентов с болевыми синдромами в нижней части спины. 20 из них (50%) составили контрольную группу: они получали симптоматическую терапию с использованием простых анальгетиков, НПВП, миорелаксантов, физиотерапевтическое лечение, массаж. Остальные 20 пациентов (50%) сформировали основную группу и в дополнение к симптоматическому лечению получали Мексидол® по схеме: по 2,0 мл внутривенно капельно на 200 мл 0,9% физиологического раствора в течение 10 дней в условиях стационара, затем перорально по 125 мг 3 раза/сут на протяжении месяца амбулаторно. Все больные находились на этапе обострения хронического болевого синдрома в нижней части спины и проходили лечение в условиях неврологического отделения. Наблюдение проводилось до лечения, через 10 дней, 1 мес и 2 мес с момента обращения.

Комплекс обследования больных включал:

- оценку неврологического дефицита (выявление двигательных, чувствительных и вегетативно-трофических расстройств) с определением признаков заинтересованности спинномозговых структур (наличие в анамнезе преходящего парапареза, расстройство функции тазовых органов);
- оценку степени выраженности болевого синдрома с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) боли: 1–3 балла – легкий болевой синдром; 4–6 баллов – умеренный болевой синдром; 7–9 баллов – выраженный болевой синдром, 10 баллов – нестерпимая боль;
- рентгенографию позвоночника с функциональными пробами;
- компьютерную томографию (КТ);
- магнитно-резонансную томографию (МРТ);
- электромиографию (ЭМГ) и электронейромиографию (ЭНМГ) по показаниям.

Среди 20 пациентов основной группы было 8 мужчин (40%) и 12 женщин (60%), из них у 17 человек (75%) были диагностированы рефлекторные синдромы, у 3 (15%) – радикулопатии. Средний возраст пациентов в основной группе составил 49,4±16,5 лет.

В контрольной группе из 20 пациентов было 9 мужчин (45%) и 11 женщин (55%). Среди них рефлекторные синдромы отмечены у 16 человек (80%), радикулопатии – у 4 (20%). Средний возраст больных составил 52±17 лет.

При рентгенографическом исследовании у всех пациентов определялись дегенеративно-дистрофические изменения позвоночных структур различной степени выраженности. Проведенное нейрвизуализационное исследование (КТ, МРТ) выявило у большинства больных дегенеративные изменения межпозвонковых дисков (протрузию, пролапс, грыжу диска), которые чаще наблюдались у больных с радикулопатиями и реже с рефлекторными болевыми синдромами.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ результатов терапии показал достоверное уменьшение болевого синдрома, а также более быстрый регресс симптомов натяжения у пациентов основной группы, применявших Мексидол®, по сравнению с контрольной. Так, у участников исследования из основной группы наблюдался достоверный ($p < 0,05$) регресс болевого синдрома по ВАШ с 6,6±2,3 балла исходно до 2,8±1,2 через 10 дней и 0,9±0,6 через 2 мес.

В структуре болевого уже к концу 10 дня лечения у пациентов основной группы преобладали легкие формы по сравнению с больными контрольной группы, где у большинства больных наблюдался умеренный и выраженный болевой синдром (по ВАШ).

На фоне проводимой терапии у пациентов основной группы выявлен более быстрый регресс симптомов натяжения (на 10-е сутки): с 78 до 5% пациентов против 76 и 15% в контрольной группе.

В результате проведенной терапии улучшение состояния отмечено у 20 пациентов в основной группе (100%). В контрольной группе состояние осталось без перемен у 2 человек (10%); этим пациентам была рекомендована консультация нейрохирурга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ эффективности терапии болевых синдромов в нижней части спины показал, что включение в комплексное лечение препарата с антиоксидантной активностью Мексидол® является обоснованным, так как он воздействует на основные патогенетические звенья патологического процесса. Применение такой схемы лечения способствует более быстрому купированию болевого синдрома и, кроме того, позволяет добиться длительного, стойкого обезболивающего эффекта. Это, в свою очередь, дает возможность снизить дозы НПВП, что особенно актуально для пожилых пациентов с сопутствующей патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабенков Н.В., Халецкая В.А., Клачкова Л.Б., Ваулина Т.С. Применение мексидола при дискогенных радикулопатиях. Кремлевская медицина: Клинический вестник. 2001. № 2. С. 59–62.
2. Воронина Т.А. Механизм действия и обоснование применения препарата мексидол в неврологии. Под ред. Т.А. Ворониной, Л.Д. Смирнова, И.И. Горейновой. Научно-практическая конференция по неврологии. М., 2000. С. 2–4.
3. Вышлова И.А. Комплексное лечение больных с хроническими вертеброгенными болевыми синдромами. Кубанский научный медицинский вестник. 2012. № 2. С. 47–49.
4. Кукушкин М.Л. Механизмы развития и принципы этиопатогенетической терапии хронической боли. Журнал неврологии и психиатрии. 2012. Т. 2. № 2. С. 89–94.
5. Лихачева Е.Б. Мексидол в консервативном лечении пояснично-крестцовых радикулопатий. Фарматека. 2012. № 6. С. 72–79.

К ВОПРОСУ О НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ НА ПОЛИКЛИНИЧЕСКОМ ЭТАПЕ

А.А. ГАЙБАРЯН
МБУЗ Мясниковского района «Центральная районная больница», Ростовская область

Цель исследования – анализ эффективности применения препарата Мексидол® на этапе реабилитации у пациентов, перенесших ишемический инсульт.

Материал и методы. Предметом анализа стали 96 амбулаторных карт пациентов с инсультом в анамнезе среднего возраста 61,7 года. Все пациенты были разделены на две группы: пациенты с криптогенным инсультом (n=48) и пациенты с гипертонической болезнью (n=48). В каждой группе половина пациентов получала Мексидол® по следующей схеме: по 250–500 мг/сут парентерально в течение 2 нед, затем перорально по 125 мг 3 раза/сут на протяжении 4 нед; этот курс повторялся не менее 2 раз в год. Другая часть больных не получала исследуемый препарат.

Результаты и заключение. В группе, в которой пациенты получали Мексидол®, процесс реабилитации занял 7 мес, тогда как в группе, где он не назначался, – 10 мес. Завершили реабилитацию и успешно вернулись к трудовой деятельности 45 наблюдаемых пациентов. Наиболее хорошо Мексидол® проявил себя у пациентов с гипертонической болезнью. При этом отмечалась хорошая переносимость препарата у пациентов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, нейрореабилитационная помощь, Мексидол®.

В амбулаторной практике врача-терапевта пациенты, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), встречаются довольно часто. Данные официальной статистики ВОЗ свидетельствуют о том, что 100–300 случаев ОНМК приходятся на 100 000 населения планеты. В России регистрируются более 400 000 инсультов в год, причем за последние 5 лет треть из них приходится на пациентов в возрасте до 50 лет. По данным Национального регистра, 31% пациентов, перенесших инсульт, требуется постоянный уход, а 20% не могут самостоятельно ходить. Лишь 20% выживших пациентов способны вернуться к прежней работе. Инсульт накладывает особые обязательства на членов семьи больного и ложится тяжелым социально-экономическим бременем на общество. Статистические данные свидетельствуют, что у пациентов, перенесших ОНМК, риск повторных нарушений мозгового кровообращения увеличивается в 15 раз. Поэтому чрезвычайно важна работа участкового терапевта на поликлиническом этапе в части постинсультной реабилитации, включающей вторичную медикаментозную профилактику повторных инсультов с учетом патогенетических механизмов их развития.

Основные принципы постинсультной реабилитации – раннее начало, длительность и системность, этапность, комплексность, активное участие самого пациента в реабилитационном процессе. Длительность реабилитации определяется сроками восстановления нарушенных функций. Так, существенное улучшение двигательных функций отмечается в первые 6 мес, восстановление бытовых навыков и трудоспособности – в течение года. Речевая функция восстанавливается в течение 2–3 лет с момента ОНМК.

Успех реабилитации зависит от согласованных действий врачей различных специальностей, среди которых ведущая роль принадлежит врачу-неврологу. Однако в настоящее время в связи с реорганизацией структуры оказания медицинской помощи и хроническим недофинансированием на уровне первичного звена значительная часть этой работы ложится на плечи врача-терапевта (Приказ Минздравсоцразвития России от 22.08.2005 № 534 «О мерах по совершенствованию организации нейрореабилитационной помощи больным с последствиями инсульта и черепно-мозговой травмы»).

К критериям эффективности реабилитационных мероприятий после перенесенного инсульта

относятся результативная модификация образа жизни (отказ от табакокурения, злоупотребления алкоголем), снижение и стабилизация артериального давления (АД) на целевых значениях (<140/90 мм рт.ст.), повышение уровня физической активности, улучшение качества жизни и восстановление когнитивных функций. Существенная роль в этом процессе отводится комплексной рациональной фармакотерапии.

В связи с этим следует отметить, что при всех формах нарушения мозгового кровообращения выявляется усиление свободно-радикального окисления. Этот патологический процесс ведет к разрушению клеточных мембран. Для минимизации процессов повреждающего действия перекисного окисления липидов (ПОЛ) применяются различные препараты, объединяемые в группу антиоксидантов. К ним относят каротин, убихинон, аскорбиновая кислота, токоферола ацетат. Хорошо зарекомендовали себя в клинической практике препараты – производные янтарной кислоты, а именно Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат). Он обладает противоишемическими свойствами, улучшает церебральный кровоток, уменьшает зону гипоксии и повреждения церебральных клеток, стимулирует репаративные процессы.

Целью моего исследования стал анализ эффективности применения препарата Мексидол® на этапе реабилитации у пациентов, перенесших ишемический инсульт.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Анализу были подвергнуты 96 амбулаторных карт пациентов с инсультом в анамнезе. Средний возраст больных составил 61,7 года (от 56 и до 72 лет), количество мужчин – 45, женщин – 51. Все пациенты были разделены на две группы: пациенты с криптогенным инсультом (n=48) и пациенты с гипертонической болезнью (n=48). В каждой группе половина пациентов получала Мексидол® по следующей схеме: по 250–500 мг/сут парентерально в течение 2 нед, затем перорально по 125 мг 3 раза/сут на протяжении 4 нед; этот курс повторялся не менее 2 раз в год. Другая часть больных не применяла исследуемый препарат.

Клинический эффект от проводимой терапии оценивался по увеличению двигательной активности и объему движений в конечностях на стороне поражения. Улучшение когнитивных функций определялось по тесту «Часы», качество жизни – по опроснику «Самочувствие, активность, настроение» (САН).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В группе, в которой пациенты получали Мексидол®, процесс реабилитации занял 7 мес, тогда как в группе, где этот нейропротектор не назначался, – 10 мес. Завершили реабилитацию и успешно вернулись к трудовой деятельности 45 наблюдаемых пациентов.

Таким образом, можно отметить, что Мексидол® сокращает сроки реабилитационных мероприятий и повышает эффективность вторичной профилактики инсульта как у пациентов с криптогенным генезом заболевания, так и у больных артериальной гипертензией. При этом отмечалась хорошая переносимость препарата у пациентов (ни одного зафиксированного побочного эффекта) и его сочетаемость с другими лекарственными средствами. Наиболее хорошо Мексидол® проявил себя у пациентов с гипертонической болезнью, что находит подтверждение в медицинских публикациях.

Учитывая актуальность проблемы ишемических инсультов, целесообразно продолжить клинические исследования применения Мексидола® при этом заболевании и оценить состояние курируемых пациентов на большем временном промежутке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова Г.Е., Шкловская В.М., Петрова Е.А. Принципы организации ранней реабилитации больных с инсультом. Качество жизни. Медицина. 2006. № 2. С. 62–70.
2. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. Психофармакология, биология, наркология. 2001. № 1. С. 2–12.
3. Основы восстановительного лечения. Сборник под ред. проф. Терентьева В.П. 2015. С. 281–304.

МЕКСИДОЛ® КАК УНИВЕРСАЛЬНЫЙ МОДУЛЯТОР ГАМК-ЕРГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НА УРОВНЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ ЭКСТЕРОЦЕПТИВНОЙ СУПРЕССИИ

Н.П. ГРИБОВА, И.А. КОРЕНЕВСКАЯ
Кафедра неврологии, физиотерапии и рефлексотерапии ФДПО ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет»

Цель исследования – оценка способности препарата Мексидол® к модуляции ГАМК-ергической активности интернейронов и целесообразности его использования в комплексном лечении больных с невропатическим типом боли при прозопалгиях.

Материал и методы. В исследование были включены 35 пациентов в возрасте 30–65 лет с патологией нервной системы, сопровождающейся лицевыми болевыми синдромами. Пациенты первой группы (n=17) получали габапентин, второй группы – габапентин + Мексидол внутривенно по 4 мл 1 раз/сут течение 10 дней с дальнейшим переходом на пероральный прием препарата по 125 мг 3 раза/сут в течение 6 нед. Всем больным проводился неврологический осмотр и электронейромиография (ЭНМГ).

Результаты. При анализе первого и второго периодов экстероцептивной супрессии (ЭС1 и ЭС2) произвольной двигательной активности височных мышц у пациентов после лечения габапентином было выявлено статистически достоверное (p <0,05) увеличение периода ЭС1 до 15,57±2,8 мс и ЭС2 до 28,79±3,1 по сравнению с пациентами до лечения. В группе пациентов, принимающей габапентин в комбинации с Мексидолом®, также наблюдалось статистически значимое (p <0,05) увеличение длительности периодов ЭС1 до 19,1±2,7 и ЭС2 до 35,7±3,4 мс. После проведенного курсового лечения все больные с лицевыми болями невропатического типа отметили уменьшение интенсивности болевого синдрома, но у пациентов второй группы, применявших Мексидол®, улучшение самочувствия наступило раньше, а длительность анальгезирующего эффекта была больше, что позволило достичь оптимального терапевтического эффекта на более низких средних суточных дозах габапентина (300 мг 2 раза/сут против 300 мг 3 раза/сут в группе монотерапии).

Заключение. Мексидол® обладает способностью к модуляции ГАМК-ергической активности интернейронов на уровне ствола головного мозга и на надсегментарном уровне и может быть использован в комплексном лечении больных с невропатическим типом боли при прозопалгиях.

Ключевые слова: ГАМК-ергическая система, невропатическая боль, прозопалгии, электронейромиография, экстероцептивная супрессия, Мексидол®.

Препарат Мексидол® давно хорошо зарекомендовал себя в практике врача-невролога. Это объясняется не только его эффективностью, но и широким спектром клинических и биохимических воздействий на организм. Мексидол® обладает нейропротекторным, ноотропным, антиоксидантным, мембраностабилизирующим, гиполипидемическим, ангиопротекторным, противосудорожным, транквилизирующим, антистрессорным, церебропротекторным, антиалкогольным, вегетотропным эффектом. Принципиально от других препаратов его отличает отсутствие связывания с известными рецепторами, т.е. эффекты Мексидола® опосредованы.

Мексидол® индуцирует изменение функциональной активности бифосфолипидного слоя

биологической мембраны, что приводит к конформационным изменениям интегральных белков синаптических мембран. Это, в свою очередь, вызывает увеличение активности ферментов, связанных с мембраной, ионных каналов и рецепторов, усиливает их способность связываться с лигандами, способствует повышению активности нейромедиаторов и активации синаптических процессов. Одним из рецепторных комплексов, на который оказывает опосредованное модулирующее влияние Мексидол®, является ГАМК.

Выделяют два типа рецепторов ГАМК: ГАМК-А и ГАМК-В. Первые относят к быстро действующим инотропным рецепторам, вторые – к медленно действующим метаболотропным рецепторам. Использование агонистов ГАМК-рецепторов в клинической практике приносит положительный результат при лечении хронических болевых синдромов.

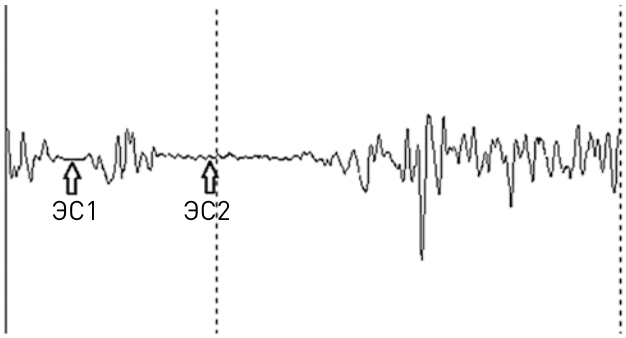
Целью нашего исследования была оценка способности препарата Мексидол к модуляции ГАМК-ергической активности интернейронов и целесообразности его использования в комплексном лечении больных с невропатическим типом боли при прозопалгиях. Актуальность работы заключается в объективизации раннее заявленного эффекта модуляции препаратом ГАМК-ергической системы при помощи электрофизиологических методик, а именно методики электронейромиографии (ЭНМГ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 35 пациентов (13 мужчин и 22 женщины) в возрасте 30–65 лет с патологией нервной системы, сопровождающейся лицевыми болевыми синдромами: непароксизмальными длительно протекающими болями в лице при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (синдром Костена), прозопалгиями, ассоциированными с ЛОР-патологией и патологией зубочелюстной системы. Всем больным проводился неврологический осмотр, ЭНМГ. В составе фармакотерапии пациенты первой группы (n=17) получали габапентин, второй группы – габапентин + Мексидол® внутривенно по 4 мл 1 раз/сут течение 10 дней с дальнейшим переходом на пероральный прием препарата по 125 мг 3 раза/сут в течение 6 нед.

Метод ЭНМГ (использовался до и после лечения), нацеленный на исследование параметров экстероцептивной супрессии (ЭС) произвольной двигательной активности височных мышц, позволил нам оценить интернейрональную активность на уровне сегментов и ствола головного мозга. ЭС появляется при интенсивности стимула, соответствующей легкому болевому ощущению. Катод располагается на брюшке височной мышцы, анод – перед козелком ушной раковины. Стимуляции происходят в области красной каймы губ. Параметры тока: сила 20 мА, частота 0,1 Гц. ЭС появляется в виде двух периодов подавления произвольной мышечной активности – ЭС1 и ЭС2 (*рис.*). Периоды ЭС реализуются как результат активизации тормозных интернейронов стволового (ЭС1) и надсегментарного уровня (ЭС2).

Рис. Электронейромиография с целью исследования экстероцептивной супрессии (ЭС) произвольной двигательной активности височных мышц



По данным многих исследований, ЭС1 реализуется через олигосинаптическую нейронную сеть уровня ствола головного мозга, а именно нейроны, расположенные дорсомедиально по отношению к моторному ядру тройничного нерва, а ЭС2 – через полисинаптическую нейронную сеть ретикулярной формации ствола, латеральной части покрышки, лимбических структур, орбитофронтальной коры, большого ядра шва и околоводопроводного серого вещества. У здоровых испытуемых ЭС1 имеет длительность 17,7±3,5 мс, а ЭС2 – 35,7±8,1 мс.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе ЭС1 и ЭС2 у пациентов с невропатическим характером боли в лице перед лечением было выявлено статистически достоверное уменьшение ($p < 0,05$) периода ЭС1 до 10,74 мс и ЭС2 до 17,35 мс по сравнению с таковыми в норме. Уменьшение длительностей как первого, так и второго периодов ЭС позволяют предположить уменьшение активности интернейронов сегментарного и надсегментарного уровней и функциональной недостаточности антиноцицептивной системы в целом. При анализе ЭС1 и ЭС2 у пациентов после лечения габапентином было выявлено статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение периода ЭС1 до 15,57±2,8 мс и ЭС2 до 28,79±3,1 мс по сравнению с пациентами до лечения. В группе пациентов, принимающей габапентин в комбинации с Мексидолом, мы также наблюдали статистически значимое

(p <0,05) увеличение длительности периодов ЭС1 до 19,1±2,7 и ЭС2 до 35,7±3,4 мс.

Увеличение длительностей периодов ЭС1 и ЭС2 после лечения в первой и второй группе в корреляции с положительной динамикой болевого синдрома свидетельствует о нормализации функции интернейронов и всей антиноцицептивной системы в целом. Более выраженное удлинение ЭС1 и ЭС2 после терапии во второй группе пациентов позволяет предположить, что Мексидол в данном случае действует в синергизме с габапентином и регулирует активность тормозных интернейронов на супрасегментарном уровне и на уровне ствола головного мозга. После проведенного курсового лечения все больные с лицевыми болями невропатического типа отметили уменьшение интенсивности болевого синдрома, но у пациентов второй группы улучшение самочувствия наступило раньше, и длительность анальгезирующего эффекта была больше, что позволило достичь оптимального терапевтического эффекта на более низких средних суточных дозах габапентина. Средняя эффективная доза габапентинп в группе пациентов, принимающих комбинированную терапию, была ниже, чем в первой группе: 300 мг 2 раза/сут против 300 мг 3 раза/сут в группе монотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мексидол® обладает способностью к модуляции ГАМК-ергической активности интернейронов на уровне ствола головного мозга и на надсегментарном уровне и может быть использован в комплексном лечении больных с невропатическим типом боли при прозопалгиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т.А. Отечественный препарат нового поколения Мексидол, основные эффекты, механизм действия, применение. М., 2003.
2. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б., Вейн А.М. Экстероцептивная супрессия произвольной мышечной активности: новый метод изучения центральных ноцицептивных механизмов. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1995. № 3. С. 90–93
3. Мирзоян Р.С. Нейропротекторные и цереброваскулярные эффекты ГАМК-миметиков. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2003. Т. 66. № 2. С. 53–56.
4. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Руководство для врачей «Общая патология боли». М.: Медицина, 2004.
5. Семьянов А.В. ГАМК-ергическое торможение в ЦНС: типы ГАМК-рецепторов и механизмы тонического ГАМК-опосредованного тормозного действия. Нейрофизиология. 2002. Т. 34. № 1. С. 82–92.
6. Юдельсон Я.Б., Грибова Н.П. Электронейромиография в диагностике заболеваний нервной системы. Смоленск, 2006.
7. Godaux E., Desmedt J.E. Exteroceptive suppression and motor control of the masseter and temporalis muscles in normal man. Brain Res. 1975; 85(3): 447–58.
8. Karkazis H.C., Kossioni A.E. Normal side-to-side variation of the exteroceptive suppression of masseter muscle in young dentate adults. J. Oral. Rehabil. 1999; 26(12): 944–51.
9. Piché M. Modulation of somatosensory-evoked cortical bloodflow changes by GABAergic inhibition of the nucleus basalis ofMeynert in urethane-anaesthetized rats. The Journal of physiology. 2010; 588: 2163–71.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® С ЦЕЛЬЮ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ У КОМОРБИДНОГО ПАЦИЕНТА

С.Л. ГРИШИНА
ГБУЗ Нижегородской области «Городская больница № 37», Нижний Новгород

В проведенном нами исследовании на амбулаторном неврологическом приеме пациентам с коморбидной патологией наряду с базисной терапией назначался Мексидол® в двух вариантах: а) внутривенно по 5 мл № 10–15 с последующим переходом на пероральный прием по 125 мг (2 таб.) 2 раза/сут в течение 2 мес; б) внутримышечно по 4 мл № 20 с последующим переходом на пероральный прием по 125 мг (2 таб.) 2 раза/сут в течение 2 мес.

Результаты: на фоне применения Мексидола® отмечена хорошая переносимость, отсутствие побочных эффектов и эффективность его комбинированного применения с ипидакрином с уменьшением или устранением двигательного дефицита; было отмечено более выраженное купирование болевого синдрома при комбинировании с прегабалином относительно контрольной группы.

Заключение: применение препарата Мексидол® необходимо в комбинированной терапии, цель которой – достижение быстрого, стойкого эффекта, исключение препаратов, вызывающих побочные эффекты и снижающих эффективность друг друга.

Ключевые слова: нейропротекция, артериальная гипертензия, болевой синдром, Мексидол®.

На амбулаторном неврологическом приеме нами была набрана группа пациентов, наблюдающихся по поводу неосложненной артериальной гипертензии (АГ) 2–3 степени с 3–4 факторами риска, имеющих сопутствующую патологию в виде хронической патологии желудочно-кишечного тракта (синдром раздраженного кишечника, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки), полиостеоартроза, а также остеопороз, аденому предстательной железы.

При обследовании у невролога пациентам был поставлен диагноз «дегенеративный стеноз на фоне остеохондроза пояснично-крестцового отдела позвоночника, спондилоартроз», состояние после оперативного лечения по поводу секвестрированной грыжи межпозвонкового диска пояснично-крестцового уровня.

В набранной группе больные получали гипотензивные препараты в комбинации (сартаны, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, мочегонные средства), при этом возникала необходимость назначения анальгетиков, что, с одной стороны, снижало эффективность гипотензивной терапии, с другой – провоцировало обострение уже имеющейся на тот момент патологии в стадии стихающего обострения или компенсации.

Все пациенты получали Мексидол® в двух вариантах назначения:

1. внутривенные инъекции по 5 мл № 10–15 с последующим переходом на пероральный прием по 125 мг (2 таб.) 2 раза/сут в течение 2 мес;
2. внутримышечные инъекции по 4 мл № 20 с последующим переходом на пероральный прием по 125 мг (2 таб.) 2 раза/сут в течение 2 мес.

На фоне проводимой терапии удалось снизить дозу анальгетиков, добиться стойкой ремиссии, а также уменьшить встречаемость побочных эффектов со стороны НПВП (*табл. 1*).

Учитывая положительную динамику при ведении пациентов, получавших комбинированную терапию, в ходе второго этапа исследования проводилась терапия с минимальным или полным исключением введения НПВП при состояниях, протекающих с затяжным, хроническим болевым синдромом. В основную группу были включены 25 пациентов, получавших Мексидол®, контрольную группу составили пациенты, получавшие НПВП короткими курсами (5–7 дней) с перерывами и последующим повтором (при необходимости в схему терапии им добавляли ингибиторы протонной помпы).

Эффект лечения в группах был сопоставим: интенсивность болевого синдрома уменьшилась на 27 и 28% соответственно.

Восстановительное лечение после оперативного лечения подразумевало курсы применения вазоактивных препаратов в условиях неврологического дневного стационара на базе поликлиники, при возможности физиотерапевтическое воздействие, лечебная физкультура (ЛФК) с последующим проведением реабилитационных мероприятий по устранению двигательного дефицита.

К этой группе пациентов были добавлены больные, наблюдающиеся у травматолога по поводу посттравматических нейропатий малоберцового, срединного, лучевого и локтевого нервов. Им был рекомендован курс комбинированного применения препаратов Мексидол® и Нейромидин®. Пациенты были взяты из группы, имеющей сочетанную патологию – гипертоническую болезнь, ИБС, атеросклеротический кар-

Таблица 1. Показатели болевого синдрома, гипертонических кризов, чувствительных и двигательных нарушений в группах исследования

ПОКАЗАТЕЛИ	ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ			
	ПАЦИЕНТЫ, ПОЛУЧАВШИЕ МЕКСИДОЛ® В ТЕЧЕНИЕ 1 МЕС	ПАЦИЕНТЫ, ПОЛУЧАВШИЕ МЕКСИДОЛ® В ТЕЧЕНИЕ 2 МЕС	ПАЦИЕНТЫ, НЕ ПОЛУЧАВШИЕ МЕКСИДОЛ®	ВЫБЫВШИЕ ИЗ НАБЛЮДЕНИЯ
Уменьшение выраженности болевого синдрома в течение 2 нед, %	23,5	35,7	27	-
Уменьшение выраженности болевого синдрома через 4 нед, %	67,6	76,8	56,8	-
Параллельное снижение частоты эпизодов гипертонических кризов, %	78,3	87,6	-	-
Снижение чувствительных и двигательных нарушений, %	35,7	49,9	35,9	-

Таблица 2. Комбинированное применение препаратов Мексидол® и Нейромидин®

ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ	ПАЦИЕНТЫ, ПОЛУЧАВШИЕ МЕКСИДОЛ® В ТЕЧЕНИЕ 3 НЕД	ПАЦИЕНТЫ, ПОЛУЧАВШИЕ МЕКСИДОЛ® В ТЕЧЕНИЕ 6 НЕД	ПАЦИЕНТЫ, ПОЛУЧАВШИЕ МЕКСИДОЛ® В ТЕЧЕНИЕ 8 НЕД	ВЫБЫВШИЕ ИЗ НАБЛЮДЕНИЯ
Пациенты, имевшие обострение со стороны ЖКТ, %	-	-	-	-
Пациенты, получавшие ингибиторы протонной помпы и достигшие в результате лечения ремиссии, %	65,7	76,7	88,7	-
Пациенты, получавшие параллельно НПВП и имевшие обострение со стороны ЖКТ/ не имевшие в анамнезе патологию ЖКТ, %	-	-	-	-
Пациенты, имевшие в анамнезе патологию ЖКТ, получавшие селективные ингибиторы ЦОГ-2, имевшие обострение при назначении Мексидола®, %	-	-	-	-

диосклероз, перенесших стентирование брахиоцефальных сосудов.

По результатам исследования отмечена хорошая переносимость терапии, отсутствие побочных эффектов и эффективность комбинации (*табл. 2*) с уменьшением или устранением двигательного дефицита (34 и 56% соответственно).

Пациенты с болевой формой полиневропатии на фоне сахарного диабета получали Мексидол® в комбинации с прегабалином, назначавшимся в разовой дозировке 75 мг с увеличением до 150 мг 3 раза/сут.

Было отмечено более выраженное купирование болевого синдрома у больных, получавших комбинированную терапию с добавлением Мексидола® по сравнению с группой контроля (67 и 37% соответственно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая опыт проведенных наблюдений, можно сделать вывод о необходимости включения антиоксиданта Мексидол® в комбинированную терапию, цель которой – достижение быстрого, стойкого эффекта, исключение препаратов, вызывающих побочные эффекты и снижающих эффективность друг друга.

Удобство применения Мексидола® заключается в том, что терапия этим препаратом носит ступенчатый характер. Сначала используется инъекционная, затем таблетированная форма Мексидола®.

ЛИТЕРАТУРА

1. Румянцева С.А., Ступин В.А., Оганов Р.Г. и соавт. Теория и практика лечения больных с сосудистой коморбидностью. Клиническое руководство. М.–С.-Пб: международная издательская группа «Медицинская книга», 2013. 360 с.
2. Суслина З.А., Максимова М.Ю. Частная неврология. М.: Практика, 2012. 272 с.
3. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5–26.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В ТЕРАПИИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Н.Ф. ДАДАШОВА
ГБУЗ Новосибирской области «Городская поликлиника № 16», г. Новосибирск

Цель исследования – оценка эффективности препарата Мексидол в терапии цереброваскулярной патологии у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В исследование были включены 110 больных в возрасте 35–80 лет с диагнозом «цереброваскулярное заболевание с артериальной гипертензией». Пациенты были разделены методом случайного распределения на 2 группы: в первой (основной) группе больным назначалась базисная терапия + Мексидол® по 250 мг 2 раза/сут; второй (контрольной) группе пациентов проводили только базисную терапию. Продолжительность лечения составляла 9 нед, длительность наблюдения – 14 нед.

Результаты и заключение. В исследовании отмечено снижение развития нарушений когнитивных функций и деменции при добавлении в комплексную терапию Мексидола®. Применение препарата улучшает клинические параметры и качество жизни больных цереброваскулярной патологией с сопутствующей АГ, у 70% пациентов наблюдается улучшение самочувствия. Мексидол® способствует достижению хорошего контроля уровня артериального давления (АД) у пациентов АГ в сочетании с назначением эффективной гипотензивной терапии. Проведение курсов лечения препаратами, улучшающими мозговой кровоток и обладающих нейропротекторными свойствами, рекомендуется даже при хорошем контроле АД.

Ключевые слова: цереброваскулярная патология, артериальная гипертензия, ауторегуляция мозгового кровотока, дисциркуляторная энцефалопатия, качество жизни, Мексидол®.

Цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) – патология сосудов головного мозга, приводящая к ишемии, гипоксии и нарушению различных функций организма. Под воздействием неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов повреждаются церебральные сосуды и нарушается мозговое кровообращение, сопровождающееся повышенными показателями артериального давления (АД). ЦВБ приводит к развитию гипертензивной дисциркуляторной энцефалопатии – заболеванию, представляющему собой прогрессирующее органическое поражение головного мозга вследствие хронической сосудистой недостаточности. Эта патология раньше считалась проблемой пожилых людей, однако в настоящее время цереброваскулярная недостаточность помолодела: недуг все чаще обнаруживают у лиц в возрасте до 40 лет. Это связано с ведением нездорового образа жизни, плохой экологией, нерациональным питанием.

Эволюция представлений о том, что первично – повышенное АД или сосудистые изменения, подтолкнула ученых к формированию концепции гипертонического поражения жизненно важных органов, в основе которого лежит усиление тонического сокращения артериол обширных областей человеческого организма. Это патологическое состояние артериальной системы способно приводить по мере развития заболевания к тяжелым органным поражениям и дальнейшему более стойкому повышению АД. Уже в первой половине XX в. стало понятно, что повышение АД сопровождается увеличением риска развития серьезных сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому все современные классификации включают критерий оценки прогноза при АГ – наличие клинических проявлений органных сосудистых поражений.

Поражение органов-мишеней при АГ является сочетанным, что может дополнительно ухудшить течение заболевания и уменьшить продолжительность жизни пациентов. Ассоциированные клинические состояния – это по существу поражения органов-мишеней с нарушением их функции.

Сосудистая система и вещество головного мозга, наряду с сердцем, почками и сетчаткой глаза, служат органами-мишенями при АГ. Важнейшей задачей здравоохранения является проведение профилактики сосудистых заболеваний головного мозга, которая должна включать коррекцию факторов риска, раннее выявление и лечение хронической цереброваскулярной недостаточности.

Целью нашего исследования была оценка эффективности препарата Мексидол® в терапии цереброваскулярной патологии у пациентов с сопутствующей АГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании были включены 110 больных (60 мужчин и 50 женщин), в возрасте 35–80 лет (средний возраст 56 лет) с диагнозом «цереброваскулярное заболевание с артериальной гипертензией». Диагноз устанавливали на основании данных анамнеза, клинических и лабораторных обследований, соответствующих изменений на ЭКГ. Пациенты были разделены методом случайного распределения на 2 группы:

- в первой (основной) группе больным назначалась базисная терапия + Мексидол® по 250 мг 2 раза/сут;
- во второй (контрольной) группе пациентам проводили только базисную терапию.

Продолжительность лечения составляла 9 нед, продолжительность наблюдения 14 нед. Все пациенты находились на амбулаторном лечении, всем проводили общеклинические обследования, определяли биохимические показатели: активность трансаминаз, уровни билирубина, липидов, креатинина, общего холестерина, триглицеридов, глюкозы крови и С-реактивного белка. Инструментальная диагностика гипертензивной энцефалопатии (ГЭП) включала электроэнцефалографию (ЭЭГ), компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга.

Учитывались особенности течения основного заболевания, в том числе выраженность когнитивных нарушений и показателей АД.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эпизоды преходящего нарушения мозгового кровотока, связанные с длительно существующей неконтролируемой (или плохо контролируемой) АГ, приводят к развитию ГЭП. При ГЭП у пациентов с АГ поражается преимущественно белое вещество головного мозга с деструкцией миелина, образованием мелких полостей и расширением периваскулярных пространств. Эти изменения обозначаются термином «гипертоническая лейкоэнцефалопатия», или «лейкоареоз». Причина таких изменений – длительно существующая ишемия и гипоксия головного мозга. При КТ головного мозга патологические изменения белого вещества проявляются снижением интенсивности сигнала, а при МРТ – повышением интенсивности сигнала.

В нашем исследовании Мексидол® уменьшал острые и хронические расстройства мозгового кровообращения и способствовал нормализации показателей как систолического, так и диастолического артериального давления, что является важным показателем качества жизни и фактором улучшения ближайшего и отдаленного прогноза больных. При этом во время клинических исследований доказана безопасность Мексидола.

ГЭП – вариант дисциркуляторной энцефалопатии, тяжелое прогрессирующее заболевание, формирующее разнообразные неврологические синдромы, угрожающее развитием инсультов и приводящее к сосудистой деменции. Своевременно начатое лечение может на долгие годы сохранить профессиональную, социальную и бытовую адаптацию больного, улучшает прогноз в отношении продолжительности жизни. Принцип лечения ГЭП заключается в ликвидации внешних факторов, влияющих на повышение АД, постоянной антигипертезивной терапии и применении препаратов, улучшающих мозговой кровоток, метаболизм нервной ткани и обладающих нейропротекторным эффектом. К таким препаратам относится Мексидол®. Результаты проведенного исследования показали, что Мексидол® оказывает специфическое положительное влияние на метаболические эффекты при хронических и острых нарушениях мозгового кровообращения на фоне АГ, что открывает новые возможности комбинированной терапии с традиционными сосудистыми и гипотензивными препаратами гемодинамического ряда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Отмечено снижение развития нарушений когнитивных функций и деменции при терапии Мексидолом®.
2. Применение Мексидола® улучшает клинические параметры и качество жизни больных цереброваскулярной патологией с сопутствующей АГ.
3. У 70% пациентов с ГЭП, получавших Мексидол®, наблюдалось улучшение самочувствия.
4. Мексидол® способствует достижению хорошего контроля уровня АД у пациентов АГ в сочетании с назначением эффективной гипотензивной терапии.
5. Проведение курсов лечения препаратами, улучшающими мозговой кровоток и обладающими нейропротекторными свойствами, рекомендуется даже при хорошем контроле АД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина, 1977. 228 с.
2. Виберс Д.О., Фейгин В.Л., Браун Р.Д. Руководство по цереброваскулярным заболеваниям. Пер. с англ. М.: Медицина, 1999. 672 с.
3. Болезни нервной системы. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. М.: Медицина, 2001. С. 231–302.
4. Маколкин В.И. Церебральные осложнения при гипертонической болезни в практике терапевта. Лечащий врач. 2009. № 2. С. 17–20.
5. Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Артериальная гипертензия, цереброваскулярная патология и сосудистые когнитивные расстройства: Руководство для врачей. М.: Медицинская литература, 2006. 52 с.

МЕКСИДОЛ® В ТЕРАПИИ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПОДРОСТКОВ С АСТЕНИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

О.П. ДОБРАЗОВА[1], Д.А. ДОБРАЗОВА[2]
[1]МБУ «Центральная городская больница № 7», поликлиника № 1, г. Екатеринбург
[2]ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», г. Екатеринбург

Цель исследования – изучение влияния препарата Мексидол® на когнитивные функции и показатели церебрального кровотока у подростков с астеническим синдромом.

Материал и методы. Обследовано 20 подростков 18–19 лет в период весенне-летней аттестации, которых беспокоили утомляемость, раздражительность, подавленность настроения, эмоциональная лабильность, снижение внимания, трудности запоминания, головные боли диффузного характера, тяжесть в голове. Все пациенты прошли общее клиническое обследование, психологическое тестирование и функционально-динамическое исследование церебрального кровотока методом реоэнцефалографии (РЭГ). Все обследованные подростки получали монотерапию препаратом Мексидол® в таблетках по 125 мг 2 раза/сут (утром и вечером после еды) в течение 30 дней.

Результаты и заключение. Мексидол® оказывает положительное влияние на состояние подростков с астеническим синдромом. У большинства пациентов после регулярного приема препарата наблюдались полный регресс клинической симптоматики астении, восстановление психологического статуса и основных показателей РЭГ. Психометрические тесты выявили статистически значимые уровни восстановления когнитивных функций и качественных показателей церебрального кровотока у подростков с астеническим синдромом на фоне терапии Мексидолом®.

Ключевые слова: астенический синдром, когнитивные нарушения, Мексидол®.

В настоящее время серьезной медицинской проблемой является широкое распространение астенического синдрома, особенно среди жителей больших городов и мегаполисов. Отдельного внимания заслуживает возрастание количества пациентов с астеническим синдромом среди групп населения молодого возраста.

Астения, наряду с гиподинамией, несбалансированным питанием, работой до полного истощения сил и недосыпанием, становится полноправным спутником нашей повседневной жизни. Именно астенический синдром служит пусковым механизмом и составляющей целого ряда психоневрологических и психосоматических синдромов (астеноневротический, астеновегетативный, астенодепрессивный, астеноипохондричексий, синдром хронической усталости, неврастения и т.д.), а также нередко становится предшественником широкого спектра органических поражений головного мозга.

Известно, что стресс нередко служит пусковым моментом в развитии астении. Астения по утрам при пробуждении, сменяемая периодами переутомления, характерна для функциональной патологии в подростковый период жизни.

Среди значительного количества лекарственных препаратов, имеющихся в арсенале невролога для лечения астенических синдромов у молодых людей, исключительное место занимает Мексидол®. Действующим веществом Мексидола® служит этилметилгидроксипиридина сукцинат – вещество, которое защищает мембраны клеток от перекисного окисления липидов, снижает уровень свободных радикалов в организме, стимулирует работу ферментов, расщепляющих перекисные радикалы, помогает мембранам стабилизировать их структуру и сохранить функциональность, активирует образование энергии в митохондриях, ускоряет передачу электрических импульсов в синапсах. Мексидол® оказывает антигипоксическое и антистрессовое действие, улучшает память, умственную деятельность, стимулирует обучение, нивелирует отрицательные воздействия извне на эти процессы. Препарат

восстанавливает цикл «сон–бодрствование», снижает скорость дегенеративных процессов в головном мозге.

Целью настоящей работы стало изучение влияния Мексидола® на когнитивные функции и показатели церебрального кровотока у подростков с астеническим синдромом. Задачи исследования включали:

1. анализ теоретических работ по теме астенического синдрома;
2. исследование по выявлению положительного влияния регулярного приема Мексидола® на когнитивные функции и показатели мозгового кровотока у подростков с астеническим синдромом;
3. анализ результатов исследования;
4. разработку практических рекомендаций по результатам проделанной работы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе работы использовались следующие методы научного исследования:

1. изучение специальной литературы, касающейся темы исследования;
2. наблюдение;
3. описание;
4. эксперимент;
5. измерение;
6. сравнение.

Нами было обследовано 20 подростков (10 девочек, 10 мальчиков) 18–19 лет в период весенне-летней аттестации (период летней сессии). Испытуемых беспокоили утомляемость, раздражительность, подавленность настроения, эмоциональная лабильность, снижение внимания, трудности запоминания, головные боли диффузного характера, тяжесть в голове. Среди локальных неврологических симптомов наблюдались нистагмоид, легкая слабость нижней порции лицевой мускулатуры, оживление сухожильных рефлексов.

Все пациенты прошли общее клиническое обследование, психологическое тестирование и функционально-динамическое исследование церебрального кровотока методом реоэнцефалографии (РЭГ).

Для исследования памяти использовались методики запоминания 10 и 16 слов и 16 картинок. Внимание и умственная работоспособность изучались при помощи методики расстановки арифметических знаков. Контроль за мыслительными функциями осуществлялся с помощью решения арифметических задач, методики включения четвертого лишнего и простых аналогий. Пациенты проходили обследования до и после лечения.

Все обследованные подростки получали монотерапию препаратом Мексидол® в таблетках по 125 мг 2 раза/сут (утром и вечером после еды) в течение 30 дней.

Оценку клинической эффективности терапии проводили на 30-й день от начала лечения с оценкой когнитивных функций, психологического статуса и основных показателей РЭГ. Результаты терапии оценивали путем сопоставления общего состояния каждого больного до и после лечения по изменению клинической симптоматики и данных функционального обследования. Хороший результат лечения соответствовал полному регрессу клинической симптоматики астении, восстановлению психологического статуса и основных показателей РЭГ, удовлетворительный – уменьшению выраженности ее проявлений с улучшением психологического статуса и тенденцией к нормализации показателей РЭГ, неудовлетворительный – отсутствию положи-

Таблица 1. Данные обследований до проведения терапии препаратом Мексидол®

1. Исследование памяти	
Первая попытка	2 (10%)
Вторая попытка	2 (10%)
Три попытки и более	16 (80%)
2. Внимание	
Первая попытка	2 (10%)
Вторая попытка	3 (15%)
Три попытки и более	15 (75%)
3. Мыслительные функции	
Первая попытка	3 (15%)
Вторая попытка	4 (20%)
Три попытки и более	13 (65%)

Таблица 2. Данные обследований, проводившихся после проведения терапии препаратом Мексидол®

1. Исследование памяти	
Первая попытка	5 (25%)
Вторая попытка	8 (40%)
Три попытки и более	7 (35%)
2. Внимание	
Первая попытка	4 (20%)
Вторая попытка	9 (45%)
Три попытки и более	7 (35%)
3. Мыслительные функции	
Первая попытка	5 (25%)
Вторая попытка	8 (40%)
Три попытки и более	7 (35%)

Таблица 3. Изменения основных показателей церебрального кровотока на фоне в динамике по результатам реоэнцефалографии

ПОКАЗАТЕЛИ	ДОЛЖНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ*	ДО ТЕРАПИИ МЕКСИДОЛОМ®	ПОСЛЕ ТЕРАПИИ МЕКСИДОЛОМ®**
РИ, Ом	0,11±0,01	3,41±0,63	1,33±0,03
ДКИ, %	62,72±3,52	89,2±0,67	73,8±1,72
ДАИ, %	36,62±2,09	91,11±0,28	72,1±2,34

Примечание: * – по Ф.Г. Хайбуллиной (1984); **p <0,05.

тельной динамики в клинике, психологическом статусе и показателях РЭГ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди пациентов, применявших Мексидол®, хороший результат наблюдался у 15 человек (75%), удовлетворительный – у 5 (25%). Результаты исследования памяти, внимания и мыслительных функций до курса терапии приведены в *табл. 1.*

У обследованных больных после проведенного лечения отмечалось субъективное улучшение психологического самочувствия, у 8 (40%) пациентов наблюдалось заметное улучшение запоминания на второй попытке повторения текста (*табл. 2*). Тест на расстановку арифметических знаков выявил повышение внимания и умственной работоспособности у 9 (45%) пациентов после третьей попытки повторения. Тест на мышление лучше был выполнен 8 (40%) подростками со второй попытки, тогда как до лечения Мексидолом® этакой результат показали лишь 4 человека (20%). Также у пациентов, получавших Мексидол®, на фоне лечения существенно улучшился психологический статус.

У пациентов после проведенной терапии Мексидолом® выявлено достоверное снижение исходно повышенных показателей реографического, дикротического и диастолического индексов, что свидетельствует о нормализации указанных показателей (*табл. 3*).

Опираясь на данные проведенных нами исследований, можно утверждать, что Мексидол® оказывает положительное влияние на пациентов: улучшает психологическое состояние пациентов, когнитивные функции и показатели кровотока у подростков с астеническим синдромом.

Добавим, что влияние препарата Мексидол® на пациентов с астеническим синдромом ранее изучалось в работе С.Н. Дума «Возможности антиоксидантной терапии при астении и когнитивном дефиците у пожилых пациентов с хронической ишемией мозга». В ней отмечается, что применение препарата Мексидол® в течение 60 дней оказывает положительное действие на астеноневротическую симптоматику у пожилых пациентов с хронической ишемией мозга. Автор пишет, что после курса терапии Мексидолом® выраженность астенических расстройств и тревожных расстройств существенно снизилась, при этом препарат положительно влиял на когнитивные функции пациентов.

Сравнивая полученные нами результаты с теми, которые получила С.Н. Дума в своей работе, можно высказать предположение, что положительный эффект от прохождения курса терапии препаратом Мексидол® наблюдается в разных возрастных группах пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Астенический синдром в подростковом возрасте сопровождается снижением когнитивных функций, изменением качественных показателей церебрального кровотока, что требует соответствующей медикаментозной коррекции.
2. Монотерапия препаратом Мексидол® сопровождалась хорошим и удовлетворительным эффектом у всех пациентов. Переносимость препарата у всех участников исследования была благоприятной.
3. Психометрические тесты выявили значимое восстановление когнитивных функций у подростков с астеническим синдромом на фоне терапии Мексидолом®.
4. На фоне лечения Мексидолом® выявлена статистически значимая положительная динамика изменений качественных показателей церебрального кровотока.
5. Мексидол® может быть использован при лечении астенического синдрома у подростков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. М.: Медицина, 1994. С. 246.
2. Бамдас Б.С. Астенические состояния. М.: Медицина, 1961.

3. Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы. М.: Медицина, 1991.
4. Вейн А.М. Энерион в лечении астении в рамках психовегетативного синдрома. Лечение нервных болезней. 2003. № 3. С. 43–49.
5. Ласков Б.И. и соавт. Физиогенные и психогенные астении. Курск, 1981.
6. Михайлова Н.М. Применение энериона для лечения астенических расстройств в психогериатрической практике. Психиатрия. 2004. №4. С. 34–39.
7. Одинак М.М. и соавт. Астенические состояния (пособие для врачей). СПб: Военно-медицинская академия, 2003.
8. Пограничные состояния. Под ред. О.В. Кербикова и др. М.: Медицина, 1965.
9. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Самара: Бахрах-М, 1998.
10. Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А., Скоромец А.А., Густов А.В., Клочева Е.Г., Шоломов И.И., Никитин О.Е., Жулев Н.Н., Стулин И.Д., Котов С.В., Агафьина А.С. Клиническая эффективность цитофлавина у больных с хронической ишемией головного мозга (многоцентровое плацебоконтролируемое рандомизированное исследование). Врач. 2006. № 13. С. 52–58.
11. Федотова А.В. Клинико-психовегетативные особенности лиц с артериальной гипотензией: дис. ... канд. мед. наук. М., 2000.
12. Экспертиза трудоспособности при нервных и психических заболеваниях. Под ред. Н.К. Боголепова. М., 1960. С. 285.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В ЛЕЧЕНИИ ГОЛОВНОЙ БОЛИ НАПРЯЖЕНИЯ

Н.Н. ЖАРОВА
ГБУЗ «Городская поликлиника № 109 Департамента здравоохранения города Москвы», филиал 2

Цель исследования – оценка эффективности применения препарата Мексидол® при первичных цефалгиях.

Материал и методы. Для исследования действия Мексидола® было набрано 30 больных, из которых 24 страдали хронической головной болью напряжения (ГБН), 6 – хронической мигренью. Пациентам назначался Мексидол® в дозе 5% (250 мг) по 5 мл внутривенно струйно 10 дней виде монотерапии, затем в форме таблеток по 125 мг 3 раза/сут в течение месяца. Эффект лечения оценивался на повторном приеме пациентов через 40 дней после начала терапии. Значительное улучшение регистрировалось, если количество приступов первичной головной боли уменьшилось до 2–3 в месяц или меньше, а величина снижения интенсивности боли по ВАШ при этом была не менее 4–5 баллов. «Простым» улучшением считался клинический эффект в виде снижения приступов до 4–10 в месяц при уменьшении оценки боли по ВАШ на 2–3 балла.

Результаты. После лечения у 18 (75%) из 24 пациентов с хронической ГБН отмечалось значительное улучшение состояния, у 5 (20,83%) – улучшение. Через 3 мес после окончания терапии вновь была проведена оценка интенсивности и частоты приступов. У 16 пациентов (66%) сохранялось значительное улучшение, у 6 (25%) – улучшение. У пациентов с хронической мигренью эффекта от применения препарата практически не отмечалось: после курса терапии Мексидолом® частота приступов сохранялась, но с учетом подбора основного препарата для купирования приступа (препарат из класса триптанов) сами приступы были менее интенсивны и продолжительны.

Заключение. Мексидол® оказывает положительное действие при хронической ГБН, вероятно, за счет положительного влияния на коморбидные расстройства, что приводит к облегчению основного заболевания. Необходимы дополнительные исследования по применению Мексидола® в лечении хронической ГБН для возможного внесения этой патологии в список официальных показаний к применению препарата.

Ключевые слова: головная боль напряжения, мигрень, коморбидные состояния, Мексидол®.

Головная боль напряжения (ГБН) – наиболее распространенный тип первичной головной боли: по разным данным, ею страдают от 30 до 78% населения. Она подразделяется на эпизодическую боль, которая беспокоит пациента менее 15 дней в месяц, и хроническую, возникающую более 15 дней в месяц и значительно нарушающую качество жизни и трудоспособность больных. Среди основных провокаторов ГБН – «мышечный фактор» (позное напряжение, обусловленное длительным вынужденным положением головы, шеи), эмоциональный стресс, который, в свою очередь, вызывает и усиливает мышечный спазм. Решающую роль в патогенезе ГБН играет снижение активности центральных антиноцицептивных систем.

Нередко у пациентов с ГБН присутствуют жалобы на повышенную тревожность, сниженный фон настроения, тоску, апатию или, наоборот, раздражительность, плохое качество ночного сна. Эти признаки – следствие коморбидных тревожных и депрессивных расстройств, степень которых у пациентов с ГБН варьирует от легкой до тяжелой. К основным факторам хронизации ГБН относятся эмоциональные нарушения и избыточное применение обезболивающих препаратов. Коморбидные нарушения имеют с головными болями некоторые общие этиологические и патофизиологические черты. Наибольшее значение и распространение у пациентов имеют эмоционально-аффективные расстройства, в первую очередь депрессия и тревога. Также коморбидными факторами при ГБН слу-

жат мышечно-тонический синдром, лекарственный абузус, другие болевые синдромы, нарушения ночного сна, психовегетативные расстройства, психосоматические заболевания ЖКТ, ожирение. Отметим, что коморбидные расстройства часты не только при ГБН, но и других первичных цефалгиях: так, у большинства пациентов с мигренью отмечается умеренное или выраженное снижение качества жизни, связанное не с болевыми приступами, а именно с коморбидными нарушениям. Поэтому их терапия является одной из целей профилактической терапии мигрени.

Лечебные мероприятия при ГБН включают устранение провоцирующих факторов, применение фармакотерапии, массаж, лечебную гимнастику, физиотерапию. Лекарственная терапия назначается с целью уменьшения боли, миорелаксации и устранения сопутствующих симптомов, а именно перманентных и пароксизмальных вегетативных нарушений (панических атак), гипервентиляционных нарушений, расстройств сна и депрессии. Основные группы препаратов для комплексной терапии ГБН – антидепрессанты, усиливающие центральные антиноцицептивные влияния, миорелаксанты и НПВП, уменьшающие болевой порог с периферии.

Многие авторы указывают, что в лечении ГБН необходимо уделять внимание и лечению коморбидных расстройств. С этой точки зрения интересен препарат Мексидол® (этилметилгидроксиппиридина сукцинат), который, по данным разных авторов, способен купировать функциональные неврологические проявления, уменьшать выраженность астенического синдрома, психоэмоциональных расстройств (эмоциональной лабильности, депрессии, тревожности, инсомнии).

Если обратиться к патогенезу хронизации болевых синдромов различной этиологии, то в основе их лежит центральная сенситизация, не поддерживаемая четко выявленной и локализованной периферической ноцицептивной стимуляцией. Возникновение центральной сенситизации вторично по отношению к дисфункции нисходящих ингибиторных систем, в основе ее лежит усиление активности рецепторов глутамата. В этом плане особую ценность приобретает способность Мексидола® уменьшать глутаматную эксайтотоксичность.

Отдельное внимание следует остановить на механизмах формирования депрессии – одного из самых частых коморбидных расстройств при ГБН. Существует несколько гипотез возникновения депрессии: серотониновая, катехоламиновая, теория дефицита ГАМК. Последняя предполагает наличие при депрессии дефицита ГАМК на основании данных о низком уровне этого нейромедиатора в мозгу и сыворотке больных погибших от суицида. Некоторые исследователи считают, что вовлечение ГАМК в патогенез депрессии опосредовано через взаимодействие с адренергическими и серотонинергическими терминалями.

В связи с этим следует отметить, что Мексидол® модулирует активность мембраносвязанных ферментов, рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), что способствует их связыванию с лигандами, сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Он повышает количество ГАМК в мозгу и/или улучшает ее связывание с ГАМК-рецепторами.

Также препарат повышает концентрацию в головном мозге дофамина через повышение активности дофаминовых нейронов в ЦНС, что помогает модулировать эмоции в сторону позитивных.

Из многих фармакодинамических свойств Мексидола® хотелось бы также выделить транквилизирующее и вегетотропное действие. Препарат способен устранять тревогу, страх, напряжение, беспокойство. Под его действием усиливается действие транквилизирующих, нейролептических, антидепрессивных, снотворных и противосудорожных средств, что позволяет снизить их дозу и уменьшить побочные эффекты. Любопытно, что некоторые авторы прямо относят этилметилгидроксиппиридина сукцинат к дневным транквилизаторам.

Целью исследования стала оценка эффективность применения Мексидола® при первичных головных болях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для исследования действия Мексидола® было набрано 30 больных, из которых 24 (21 женщина и 3 мужчины) страдали хронической ГБН, 6 (все женщины) – хронической мигренью. Диагноз устанавливался на основании клинического обследования, опросника по головной боли, составленного мной самостоятельно (*рис.*), с использованием шкалы ВАШ.

Пациентам назначался Мексидол® 5% (250 мг) по 5 мл внутривенно струйно 10 дней виде монотерапии, затем в форме таблеток по 125 мг 3 раза/сут в течение месяца. Эффект лечения оценивался (также с использованием опросника) на повторном приеме пациентов через 40 дней после начала терапии, т.е. после окончания полного курса лечения Мексидола®. Значительное улучшение регистрировалось, если количество приступов первичной головной боли уменьшилось до 2–3 в месяц или меньше, а величина снижения интенсивность боли по ВАШ при этом была не менее 4–5 баллов. «Простым» улучшением считался клинический эффект в виде снижения приступов до 4–10 в месяц при уменьшении оценки боли по ВАШ на 2–3 балла.

Рис. Опросник по головной боли, использованный в работе

Как давно у вас болит голова? _____

В каком возрасте у вас появилась головная боль? _____

Сколько дней в месяц у вас болит голова? _____

Сколько дней в месяц у вас НЕ болит голова? _____

Сколько длится приступ головной боли? _____

Характер боли: пульсирующий, сдавливающий, распирающий, стреляющий, прокалывающий, боль тупая или острая, другой характер боли _____

Голова болит: в лобной, теменной, затылочной, височной области, болит половина головы: левая или правая.

Насколько интенсивна ваша головная боль? По шкале от 1 до 10: 0 – нет боли, 10 – нестерпимая боль

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Головная боль: легкая, умеренная, терпимая, сильная, нестерпимая.

Голова болит больше: утром после пробуждения, днем во время активной деятельности, ближе к вечеру, ночью.

Провоцируют головную боль: недосыпание, голод, стресс, алкоголь, холод (мороженое, холодные напитки), подъем АД, другое _____

Сопровождается ли головная боль тошнотой или рвотой? _____

Больно ли во время приступа смотреть на свет? _____ Слышать громкие звуки? _____

Была ли у вас черепно- мозговая травма? _____ Когда? _____

Характер травмы _____

Есть ли у вас гипертоническая болезнь? _____ Сколько лет? _____

Какие цифры артериального давления утром до приема препаратов? _____

Есть ли у вас боли в шейном отделе позвоночника? _____

Есть ли у вас психотравмирующая ситуация? _____

Боль возникает, если вы понервничали? _____

Сколько часов в сутки вы спите? _____ Есть ли проблемы с засыпанием? _____

Ранние пробуждения? _____

Какие препараты вы принимаете от головной боли? _____

Помогают ли препараты? _____

Сколько таблеток в день? _____ Сколько таблеток в неделю? _____

Болит ли голова у ваших ближайших родственников? _____

Нарушает ли головная боль вашу трудоспособность? _____

Таблица 1. Результаты лечения хронической головной боли напряжения с применением препарата Мексидол®

ВСЕГО ПАЦИЕНТОВ: 24 (ЖЕНЩИНЫ – 21, МУЖЧИНЫ – 3)	ПОСЛЕ КУРСА ЛЕЧЕНИЯ (МЕКСИДОЛ® 5% ПО 5 МЛ ВНУТРИВЕННО СТРУЙНО № 10, ДАЛЕЕ ТАБ. ПО 125 МГ 3 РАЗА/СУТ, 1 МЕС)	ЧЕРЕЗ 3 МЕС ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ
Значительное улучшение	18 (75%)	16 (66%)
Улучшение	5 (20,8%)	6 (25%)
Отсутствие эффекта	1 (4,16%)	2 (8,33%)

Таблица 2. Результаты лечения мигрени с применением препарата Мексидол®

ВСЕГО ПАЦИЕНТОВ: 6 (ВСЕ – ЖЕНЩИНЫ)	ПОСЛЕ КУРСА ЛЕЧЕНИЯ (МЕКСИДОЛ® 5% ПО 5 МЛ ВНУТРИВЕННО СТРУЙНО № 10, ДАЛЕЕ ТАБ. ПО 125 МГ 3 РАЗА/СУТ, 1 МЕС)	ЧЕРЕЗ 3 МЕС ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ
Значительное улучшение	Нет	Нет
Улучшение	1 (16,66%)	Нет
Отсутствие эффекта	5 (83,3%)	6 (100%)

РЕЗУЛЬТАТЫ

После окончания применения Мексидола из 24 пациентов с хронической ГБН у 18 (75%) отмечалось значительное улучшение состояния, у 5 (20,83%) – улучшение, у 1 (4,16%) – отсутствие какого-либо эффекта. Через 3 мес после окончания терапии вновь была проведена оценка интенсивности и частоты приступов. У 16 пациентов (66%) сохранялось значительное улучшение, у 6 (25%) – улучшение, у 2 (8,33%) частота и интенсивность приступов вновь соответствовала критериям хронической ГБН (*табл. 1*).

У пациентов с хронической мигренью эффекта от применения препарата практически не отмечалось: после курса инъекционной терапии и через месяц перорального приема Мексидола® частота приступов сохранялась, но с учетом подбора основного препарата для купирования приступа (препарат из класса триптанов) сами приступы были менее интенсивны и продолжительны (*табл. 2*). Незначительное улучшение отмечалось лишь у одной пациентки в виде снижения ежемесячного количества приступов с 16–17 до 10. Через 3 мес это улучшение не подтвердилось. Далее пациентам подбирался препарат для профилактического лечения мигрени согласно традиционным рекомендациям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Мексидол® оказывает положительное действие при хронической ГБН, вероятно, за счет положительного влияния на коморбидные расстройства, что приводит к облегчению основного заболевания. Этот эффект препарата сохраняется длительное время.
2. При мигрени, несмотря на широкое распространение коморбидных расстройств, Мексидол® положительного действия практически не оказывает, вероятно, из-за разницы в механизме развития двух заболеваний: при хронизации мигрени большее значение имеет периферическая сенситизация, в то время как при ГБН на первый план выходит недостаточность центральных противоболевых систем.
3. Необходимы дополнительные исследования по применению Мексидола® в лечении хронической ГБН для возможного внесения этой патологии в список официальных показаний к применению препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Котова О.В. Возможности лечения психовегетативного синдрома. Трудный пациент. 2011. № 9. С. 24–28.
2. Kanner A.M. Depression in neurologic disorders. Diagnosis and management. Wiley-Black Well. 2012.
3. Соколова Л.П. Додементные когнитивные расстройства. Особенности нейрометаболизма и его коррекция. Под ред. В.И. Шмырева. М.: «АСТ 345», 2016.
4. Инструкция по медицинскому применения препарата Мексидол®: таблетки, покрытые пленочной оболочкой (РУ ЛСР-002063/07); раствор для внутривенного и внутримышечного введения (РУ Р N002161/01).
5. Осипова В.В., Табеева Г.Р. Первичные головные боли. Диагностика, клиника, терапия. Практическое руководство. М.: Медицинское информационное агентство, 2014.
6. Гнездилов А.В., Авакян Г.Н., Сыровегин А.В., Загорулько А.В., Медведева Л.А.. Эффективность мексидола в снижении головных болей напряжения. Сибирское медицинское обозрение. 2004. Т. 30. № 1. С. 48.

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА – ПРОИЗВОДНОГО 3-ОКСИПИРИДИНА

И.А. ЖУКОВА, М.А. НИКИТИНА, Н.Г. ЖУКОВА
Кафедра неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Цель исследования – изучение эффективности Мексидола® в комплексном лечении пациентов с болезнью Паркинсона (БП).

Материал и методы. 104 пациента с подтвержденной БП в возрасте 41–85 лет со 2–3 стадиями заболевания по Хен–Яру в дополнение к базовой противопаркинсонической терапии получали Мексидол® в виде 5% раствора в дозе 4,0 мл внутримышечно в течение 10 дней ежедневно, затем перорально по 250 мг 2 раза/сут в продолжение 1 мес.

Результаты. Курсовое применение Мексидола® у пациентов с БП способствовало повышению их общей активности и подвижности. Наибольшее влияние препарат оказал на выраженность тремора покоя и постурального тремора. Уменьшение тремора покоя после внутримышечного введения Мексидола® отмечали 68,6% больных. Также назначение препарата приводило к снижению баллов по шкале депрессии и тревоги HADS, повышению качества жизни, уменьшению утомляемости, повышению физической и социальной активности, нормализации сна. Переносимость Мексидола® была хорошей.

Заключение. Можно сделать вывод о положительном эффекте курса ступенчатого применения Мексидола® у пациентов с БП. Возможно, это результат как сочетания Мексидола® и противопаркинсонических средств, так и его собственного дофаминпозитивного эффектома. На основании полученных результатов есть основания рекомендовать применение препарата Мексидол® в составе комплексной терапии БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, противопаркинсоническая терапия, Мексидол®.

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое нейродегенеративное заболевание нервной системы, характеризующееся наличием моторных и широким спектром немоторных расстройств. После таких заболеваний, как деменция, эпилепсия и сосудистые заболевания головного мозга, БП является наиболее частой проблемой пожилых людей. Средний возраст начала БП – 60 лет, в то же время у 10% больных заболевание дебютирует ранее 40 лет, что приводит к выраженным социально-экономическим потерям. Согласно теории Heiko Braak, преклиническая стадия БП протекает асимптомно или малосимптомно, т.е. начало нейродегенеративного процесса на много лет предшествует манифестации заболевания. Поскольку двигательные проявления БП возникают только на развернутой стадии патологического процесса, ранний период заболевания может не диагностироваться в течение ряда лет.

Этиология идиопатического паркинсонизма до конца не известна. В настоящее время развитие заболевания связывают как с наличием генетической предрасположенности, так и влиянием факторов окружающей среды. К общепризнанным ключевым патогенетическим процессам, приводящим к гибели меланинсодержащих нигральных нейронов, относятся оксидантный стресс, эксайтотоксичность и митохондриальные нарушения.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению свободно-радикального окисления в норме и при нейродегенеративных заболеваниях. Так, в физиологических условиях процессы свободно-радикального окисления играют чрезвычайно важную роль в механизмах памяти, внимания, реакциях воспаления, модуляции сосудистого тонуса, распространения возбуждения, регуляции клеточного роста, нейропластичности, секреции нейромедиаторов. В свободно-радикальные процессы вовлечены основные биохимические составляющие клетки – нуклеиновые кислоты, белки и липиды.

В процессе катаболизма дофамина в черной субстанции при участии моноамина оксидазы типа В в тканях мозга формируется избыток перекиси водорода и свободных радикалов, которые, в свою очередь, вызывают перекисное окисление липидов, повреждение мембран и гибель клетки.

Гиперактивность глутаматергической иннервации стриатума сопровождается активацией глутаматергических рецепторов, избыточным выделением нейротрансмиттера глутамата и повышением внутриклеточной концентрации Ca^{2+}, что инициирует генерацию свободных радикалов посредством активации нейронной синтазы оксида азота (NO), которая и участвует в образовании этого соединения. Выделяемый NO выполняет роль посредника нейротоксического действия глутамата на клетку. Свободные радикалы вызывают перекисное окисление липидов клеточной мембраны и определяют развитие митохондриальной дисфункции. Однако NO оказывает на клетку и прямое цитотоксическое действие, обусловленное образованием пероксинитрита ($ONOO^-$) как продукта взаимодействия NO и супероксида аниона – $O2^{2-}$.

Антиоксидантная система представлена такими ферментами, как супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и глутатион, а также низкомолекулярными неферментными антиоксидантами: витаминами A, C, D, E, K и F; убихиноном, триптофаном, фенилаланином, флавоноидом, каротином, липоевой кислотой, цистеином, метионином. В условиях патологии адекватность взаимодействия про- и антиоксидантных систем нарушается, возникает дисрегуляция с подавлением активности антиоксидантных систем.

Наиболее подвержен развитию реакций окислительного стресса головной мозг. Это обусловлено большим содержанием в его тканях липидов (около 50% сухого вещества), высокой интенсивностью потребления кислорода (до 50% всего потребляемого организмом) и малым его содержанием в группе пожилых пациентов.

Препарат Мексидол®, являющийся по химической структуре производным 3-оксипиридина (этилметилгидроксипиридина сукцинат), относится к современным антиоксидантам отечественного производства. Препарат служит ингибитором свободно-радикальных процессов, мембранопротектором, обладает антигипоксическим, стрессопротективным, ноотропным, противосудорожным и анксиолитическим действием. Кроме того, он повышает резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов: шока, гипоксии и ишемии, нарушениям мозгового кровообращения, интоксикации алкоголем и антипсихотическими средствами.

Мексидол® ингибирует перекисное окисление липидов, повышает активность СОД, повышает соотношение «липид–белок», уменьшает вязкость мембраны, увеличивает ее текучесть. Модулируя активность мембраносвязанных ферментов (кальций-независимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), препарат усиливает их способность связывания с лигандами, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи.

Доказано, что Мексидол® повышает содержание в головном мозге дофамина. Он вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, активацию энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизацию клеточных мембран.

Мексидол® улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов, стабилизирует мембранные структуры клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов) при гемолизе. Препарат обладает гиполипидемическим действием, уменьшает содержание общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Антистрессорное действие Мексидола® проявляется нормализацией постстрессового поведения, соматовегетативных нарушений, восстановлением циклов «сон–бодрствование», нарушенных процессов обучения и памяти, снижением дистрофических и морфологических изменений в различных структурах головного мозга.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности Мексидола® в комплексном лечении пациентов с БП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Верификацию диагноза БП осуществляли согласно МКБ-10 (код рубрики для БП – G20) и международным клинико-диагностическим критериям Банка головного мозга общества БП Великобритании. Диагноз формулировали согласно рекомендациям Центра экстрапирамидных заболеваний Минздрава России с указанием клинической формы, наличия постуральной неустойчивости и нарушения ходьбы, преобладания выявленных симптомов в конечностях, выраженности когнитивных нарушений, депрессии и вегетативной недостаточности; уточнением стадии болезни по Хен–Яру (1967) и темпа прогрессирования, с учетом наличия осложнений, связанных с длительным лечением леводопосодержащими препаратами.

Клиническое обследование проводили по общепринятой схеме: учитывали данные анамнеза, объективно оценивали соматический, личный и профессиональный анамнез, перенесенные и сопутствующие заболевания. Фиксировали возраст манифестации БП, скорость прогрессирования и длительность болезни, оценивали неврологический статус.

Степень тяжести БП определяли с помощью Унифицированной рейтинговой шкалы оценки проявлений БП (UPDRS). Степень двигательных расстройств (гипокинезия, ригидность и тремор покоя) определяли по III разделу шкалы UPDRS, посвященному двигательным нарушениям.

Стадию заболевания оценивали по шкале Хен–Яра у каждого субъекта, когда он находился в оптимальном «включенном» состоянии, в соответствии со шкалой.

Включенные в исследование нейропсихологические тесты были направлены на выявление наиболее часто встречающихся при БП когнитивных и эмоционально-аффективных расстройств, а также нарушений сна.

Эмоционально-аффективные нарушения выявляли с помощью госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии (HADS) и шкалы апатии (Apathy Scale). Когнитивный статус оценивали с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA). Сонливость определяли, используя шкалу сонливости Эпворта (ESS).

Качество жизни изучали согласно опроснику качества жизни пациентов с болезнью Паркинсона (PDQ-39).

Дизайн исследования предполагал оценку моторных и немоторных симптомов до и после проведения комплексной терапии с использованием Мексидола®.

Критериями включения в исследование были:
- мужчины и женщины в возрасте от 41 до 85 лет (включительно, на момент подписания информированного согласия);
- наличие подтвержденной БП;
- II и III стадии БП по Хен–Яру;
- самостоятельное передвижение пациента или с помощью посторонних;
- датированное и подписанное добровольное информированное согласие пациента выполнять процедуры исследования на всем его протяжении.

К критериям исключения относились невозможность передвижения, делирий, амнезия, шизофрения или шизоаффективные расстройства, острый инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь IIб–III ст. (систолическое артериальное давление >180 мм рт.ст.), тяжелая форма сахарного диабета, острые инфекции, обострение хронических заболеваний, нежелание пациента участвовать в исследовании.

Всего в исследование были включены 104 пациента с БП. Они получали Мексидол® в виде 5% раствора в дозе 4,0 мл внутримышечно в течение 10 дней ежедневно, затем перорально по 250 мг 2 раза/сут в продолжение 1 мес. Полный курс терапии прошли 86 пациентов с БП (56 женщин и 30 мужчин). Возраст пациентов варьировал от 41 до 85 лет (средний возраст 65,9±9,8 лет). 18 человек выбыли из исследования из-за возникших побочных эффектов или иных причин. Так, у 8 пациентов, получающих высокую дозу противопаркинсонических препаратов, развились галлюцинации, 6 не смогли заполнить предложенные самоопросники и шкалы, у 3 возникло головокружение непосредственно после процедуры, 3 отказались от участия в исследовании без объяснения причин. Среди пациентов, завершивших исследование, у 48 зарегистрирована дрожательно-ригидная форма заболевания, у 29 – акинетико-ригидная, у 9 – дрожательная. Стадия болезни соответствовала II и III стадиям по шкале Хен–Яра. Все пациенты получали базисную противопаркинсоническую терапию.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Курсовое применение Мексидола® у пациентов с БП способствовало повышению их общей активности и подвижности. Наибольшее влияние препарат оказал на выраженность тремора покоя и постурального тремора. Уменьшение тремора покоя после внутримышечного введения Мексидола® отмечали 68,6% больных (59 человек).

Статистический анализ, проведенный по результатам тестирования по шкале UPDRS, выявил уменьшение суммарного балла на 13,9% ($p < 0,05$). Наибольшие изменения были отмечены по III разделу шкалы («Двигательные нарушения») в виде снижения баллов ригидности, тремора, а также улучшения подвижности при выполнении «моторных» проб.

В зависимости от тяжести заболевания, проведенный статистический анализ показал, что, несмотря на общее позитивное действие препарата, наилучший эффект наблюдался в группе больных со II стадией заболевания по шкале Хен–Яра: у них процент улучшения суммарного балла по шкале UPDRS составил 26%, а по III разделу шкалы UPDRS – 22,5%.

Кроме того, следует отметить положительное влияние Мексидола® на выраженность эмоционально-аффективных расстройств при БП, прежде всего депрессии и тревоги. Как известно, тревожно-депрессивные состояния являются характерными для БП и в большинстве случаев предшествуют развитию двигательных симптомов паркинсонизма. Частота тревожных расстройств у больных с БП достигает 40–50%, а депрессив-

Таблица. Динамика немоторных проявлений у пациентов с болезнью Паркинсона до и после комплексного лечения с использованием препарата Мексидол®

ШКАЛА	ДО ЛЕЧЕНИЯ, БАЛЛЫ	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ, БАЛЛЫ
HADS: тревога	8 (6;11)	7 (4;9)*
HADS: депрессия	9 (6;11)	8 (5;11)
Шкала апатии, Apathy Scale	11 (6;18)	10 (6;14)
MoCA-тест, сумма	24 (20;26)	25 (21;26)
MoCA-тест, исполнительные навыки	4 (3;4)	4 (3;5)
MoCA-тест, называние	2 (2;3)	3 (3;3)*
MoCA-тест, внимание	6 (5;6)	6 (5;6)
MoCA-тест, речь	2 (1;2)	2 (1;2)
MoCA-тест, абстракция	1 (0;2)	1 (1;2)
MoCA-тест, память	3 (1;4)	4 (3;4)*
MoCA-тест, ориентация	6 (5;6)	6 (6;6)
ESS	8 (5;12)	6 (3;9)*

Примечание: * – статистически значимые различия в показателях между визитами до и после курса терапии Мексидолом®, где p <0,05.

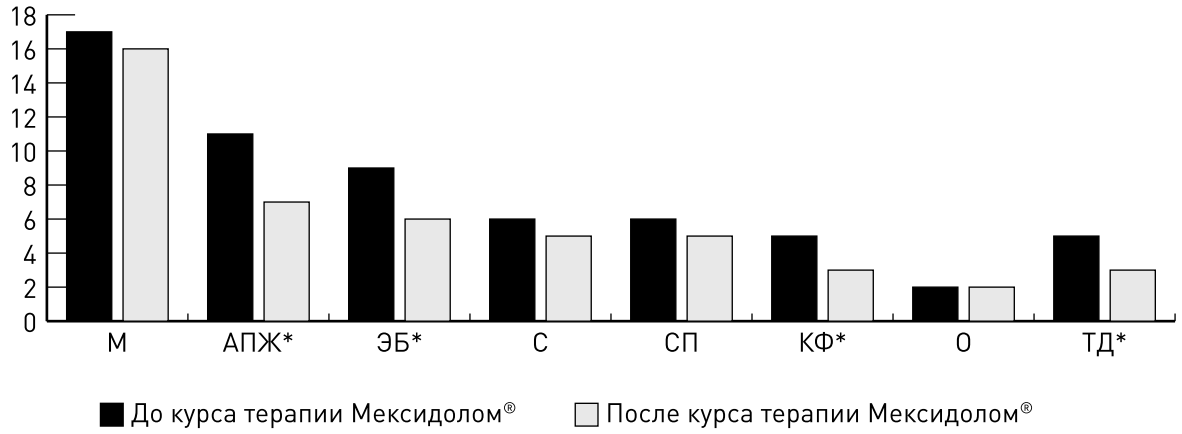
ных – 80%. Депрессия существенно влияет на состояние больных и снижает эффективность лечения. Назначение Мексидола® приводило к снижению баллов по шкале HADS, повышению качества жизни, уменьшению утомляемости, повышению физической и социальной активности. На этом фоне у пациентов нормализовался сон (*табл.*).

При анализе суммарной оценки когнитивных функций по шкале MoCA статистически достоверных различий выявлено не было. Однако результаты отдельных пунктов MoCA-теста продемонстрировали статистически достоверные улучшения в подшкалах «называние» и «память».

В ходе исследования было отмечено улучшение качества жизни у пациентов с БП на фоне терапии Мексидолом® (*рис.*).

В результате проведенного исследования была отмечена хорошая переносимость. При этом опыт применения препарата показал, что его следует с осторожностью назначать пациентам, принимающих препараты леводопы в суточной

Рис. Динамика показателей качества жизни у пациентов с болезнью Паркинсона до и после курса терапии препаратом Мексидол® согласно специфическому опроснику состояния качества жизни пациентов с болезнью Паркинсона PDQ-39



Примечание: М – мобильность; АПЖ – активность повседневной жизнедеятельности; ЭБ – эмоциональное благополучие; С – стигмы; СП – социальная поддержка; КФ – когнитивные функции; О – общение; ТД – телесный дискомфорт.
*– статистически значимые различия в показателях между визитами до и после курса терапии Мексидолом®, где p <0,05.

дозе свыше 750 мг ввиду риска усиления галлюциногенного эффекта ДОФА-содержащих препаратов. Зрительные галлюцинации мы наблюдали у 6 из 104 больных, которые были исключены из исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно сделать вывод о положительном эффекте курса ступенчатого применения Мексидола® (первые 10 дней внутримышечные инъекции, затем внутрь по 250 мг 2 раза/сут в течение 1 мес) у пациентов с БП. Возможно, это результат как сочетания Мексидола® и противопаркинсонических средств, так и его собственного дофаминпозитивного эффектома. Учитывая достаточно репрезентативную выборку пациентов настоящего исследования и положительную динамику в их клинической картине, есть основания рекомендовать применение препарата Мексидол® в составе комплексной терапии БП по вышеуказанной схеме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байтимеров А.Р. Эпидемиологическое и клинико-генетическое изучение болезни Паркинсона в Республике Башкортостан: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа. 2007. 24 с.
2. Василенко А.Ф., Шамуров Ю.С. Клинические подтипы болезни Паркинсона: моторно-немоторные сопоставления. Уральский медицинский журнал. 2014. № 3. С. 21–25.
3. Катунина Е.А. Эпидемиологические исследования паркинсонизма: методические рекомендации. Под ред. Е.А. Катуниной, Ю.Н. Бездольного. М., 2010. 48 с.
4. Катунина Е.А. Антиоксидантная терапия в комплексном лечении болезни Паркинсона. РМЖ. 2010. № 8. С. 468.
5. Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей по материалам II Национального конгресса. Под ред. О.С. Левина, Н. В. Федоровой. М., 2011. С. 99–104.
6. Левин О.С., Смоленцева И.Г. Особенности лечения болезни Паркинсона в поздней стадии. Врач. 2007. № 4. С. 12–16.
7. Бурбаева Г.Ш. Физиологически активные белки мозга как возможные маркеры психических заболеваний. Вестник РАМН. 1992. № 7. С. 51–54.
8. Захаров В.В. Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона. ConsilliumMedicum. 2005. № 8. С. 702–706.
9. Немоторные проявления болезни Паркинсона: методическое пособие для постдипломного образования. Под ред. З.А. Заляловой, Л.А. Яковлевой, Э.И. Богданова. Казань, 2009. 34 с.
10. Харкевич Д.А. Фармакология: учебник для вузов. 10-е изд., испр., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 752 с.
11. Hughes T.A., Ross H.F., Musa S. et al. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. Neurology. 2000; 54(8): 1596–1602.
12. Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению. Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 608 с.
13. Fahn S., Elton R.L. Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Recent developments in Parkinson's disease. Eds. S. Fahn, C. D. Marsden, D. B. Calne, A. Lieberman. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information. 1987. P. 153–63.
14. Hoehn M., Jahr M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality/ Neurology. 1967; 17: 427–42.
15. Wade D.T. Stroke: rehabilitation and long-term care. Lancet. 1992; 339: 791–93.
16. Kirsch-Darrow L., Fernandez H.F., Marsiske M., Okun M.S., Bowers D. Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. Neurology. 2006; 67(1): 33–38.
17. Gill D.J. et al. The Montreal Cognitive Assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease. Mov. Disorders. 2008; 23(7): 1043–46.
18. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep. 1991; 14: 540–45.
19. Peto V., Jenkinson C., Fitzpatrick R. PDQ-39: a review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures. J. Neurology. 1998; 245(1): 10–14.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Е.В. ИВАНОВА
ГБУЗ Республики Башкортостан «Поликлиника № 46», г. Уфа

Цель исследования – оценка эффективности применения препарата Мексидол® в комплексном лечении болевых синдромов у пациентов с рассеянным склерозом (РС).

Материал и методы. Проведено лечение 30 больных РС старше 18 лет, имеющих в клинической картине хронический болевой синдром и состоящих на диспансерном учете у невролога. Все пациенты получали базовую противоболевую терапию. В основной группе (20 человек), помимо этого, дополнительно проводилось лечение Мексидолом® по следующей схеме: 10 внутривенных инъекций с дальнейшим переходом на пероральный прием препарата по 1 таб. (125 мг) 3 раза/сут в течение 20 дней. Клиническое обследование всех пациентов проводилось при включении в программу лечения, через 10 дней от начала лечения и на 30-й день терапии.

Результаты. В основной группе исследования, получавшей наряду с базовой терапией препарат Мексидол®, с высокой степенью достоверности было отмечено уменьшение болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и степень выраженности нейропатического компонента боли по опроснику DN4 уже через 10 дней терапии ($p < 0,05$), а также на 30-й день ($p < 0,05$).

Заключение. Включение Мексидола® в комплексную противоболевую терапию больных РС достоверно и значимо уменьшает выраженность болевого синдрома, интенсивность нейропатического компонента боли, ускоряет восстановление трудоспособности пациентов и способствует улучшению качества жизни.

Ключевые слова: рассеянный склероз, хронический болевой синдром, Мексидол®.

Рассеянный склероз (РС) – хроническое заболевание ЦНС с ремиттирующим или прогрессирующим течением, характеризующееся формированием рассеянных во времени и пространстве очагов демиелинизации в головном и спинном мозге с последующим аксональным повреждением. Заболевание поражает преимущественно молодых людей, в большинстве случаев протекает с чередованием периодов обострений и ремиссий и часто приводит к формированию резидуального неврологического дефицита, снижению качества жизни, стойкой утрате работоспособности и нарушению социальной и бытовой адаптации пациентов.

Клинические проявления РС крайне разнообразны и могут включать практически весь спектр неврологических нарушений. Достаточно частый симптом РС – хронический болевой синдром. По данным разных авторов, боль различного происхождения регистрируется у 11% пациентов с РС в дебюте заболевания и у 50–85% больных – по мере его прогрессирования. Боль при РС может иметь различный генез и оцениваться как висцерогенная, нейропатическая и психогенная. Особое место занимают транзиторные болевые синдромы, например тригеминальная невралгия, развивающаяся вследствие наличия очагов демиелинизации в месте выхода волокон тройничного нерва из варолиева моста и встречающиеся при РС в 2–3% случаев.

До 40% больных РС характеризуют свои болевые ощущения как постоянные. Хроническая боль при РС, однажды появившись, часто сохраняется всю жизнь, трудно поддается терапии, мешая повседневной активности. Проведенные в Дании исследования показали, что полноценную обезболивающую терапию получают только 42% пациентов с РС. В связи с тем что патогенез боли при РС до конца не изучен, в ее терапии должны использоваться медикаментозные средства с различными механизмами действия, обеспечивающими подавление патологической активности в периферических нейронах и нейронах ЦНС.

Свободно-радикальное окисление – универсальный патофизиологический феномен при многих патологических состояниях, в том числе и при хроническом болевом синдроме. Возможность модулирующего влияния препарата Мексидол® на активность мембраносвязанных ферментов, ионных каналов и рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), а также способность препарата повышать активность нейромедиаторов и активацию синаптических процессов позволило включить его в противоболевую терапию хронических болевых синдромов при РС. Именно оценка эффективности применения Мексидола в комплексном лечении болевых синдромов у больных РС и стала целью нашего исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено лечение 30 больных РС, имеющих в клинической картине хронический болевой синдром и состоящих на диспансерном учете у невролога. Достоверный диагноз РС устанавливался в соответствии с критериями МакДональда. Выраженность неврологического дефицита оценивалась с помощью шкалы инвалидизации EDSS. Оценка уровня боли определялась при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Наличие невропатического компонента боли определяли посредством опросника DN4.

Критериями включения в исследование служили:

- возраст старше 18 лет;
- наличие хронической боли, субъективно оцениваемой не менее 3 баллов по ВАШ;
- возможность посещения поликлиники в первые 10 дней для получения внутривенных инъекций.

Клиническое обследование всех пациентов проводилось при включении в программу лечения (визит 0), через 10 дней от начала лечения (визит 1) и на 30-й день терапии (визит 2).

Все пациенты получали базовую противоболевую терапию. В основной группе (20 человек),

Таблица 1. Основные клинико-эпидемиологические характеристики больных рассеянным склерозом, включенных в исследование

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ	ОСНОВНАЯ ГРУППА, N=20	КОНТРОЛЬ, N=10	ОЦЕНКА ДОСТОВЕРНОСТИ
Средний возраст	37,9±9,6	41,5±11,5	p=0,37
Возраст дебюта	28,8±8,64	27,5±8,56	p=0,89
Длительность заболевания	13,5±11,5	12,5±7,86	p=0,69
Показатели расширенной шкалы оценки степени инвалидизации (EDSS), баллы	3,27±2,06	4,4±1,98	p=0,165
Течение: • ремиттирующий рассеянный склероз • ремиттирующе-прогрессивный рассеянный склероз • вторично-прогрессирующий рассеянный склероз	 14 (70%) 3 (15%) 3 (15%)	 5 (50%) 4 (40%) 1 (10%)	p=0,43
Основное лечение: • препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС) • глатирамера ацетат • интерфероны • натализумаб	 16 (80%) 4 (25%) 10 (62,5%) 2 (12,5%)	 8 (80%) 4 (50%) 3 (37,5%) 1 (12,5%)	p=0,49
Семейное положение: • состоят в браке • разведены	 14 (70%) 5 (25%)	 6 (60%) 1 (10%)	
Образование: • высшее • среднее специальное • среднее техническое • неоконченное высшее	 12 (60%) 3 (15%) 3 (15%) 2 (10%)	 4 (40%) 4 (40%) 1 (10%) 1 (10%)	
Трудоспособность: • работают • инвалидность	 13 (65%) 3 (15%)	 4 (40%) 4 (40%)	

помимо этого, дополнительно проводилось лечение Мексидолом® по следующей схеме: 10 внутривенных инъекций с дальнейшим переходом на пероральный прием препарата по 1 таб. (125 мг) 3 раза/сут в течение 20 дней.

Результаты лечения в основной группе сравнивали с таковыми в контрольной группе, которую сформировали 10 пациентов с достоверным РС, аналогичных по клинической картине, возрасту и полу, получавших сходную базисную противоболевую терапию, но без добавления Мексидола®.

Оценка эффективности лечения в группах проводилась на 10-й и 30-й (±3 дня) день с момента обращения к неврологу.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием программных пакетов ППП Statistica 10. Показатели были представлены в виде среднего арифметического со стандартным отклонением (M±m), статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследовано и пролечено 30 больных (21 женщина и 9 мужчин) с достоверным РС, в возрасте от 22 до 63 лет (средний возраст 38,7±13,02 лет). Подробные характеристики участников исследования отражены в *табл. 1.*

Группы сравнения статистически достоверно не отличались по возрасту, длительности заболевания, выраженности неврологического дефицита и степени неврологического дефицита. Основная доля больных в обеих группах (80%) получает патогенетическое лечение препаратами, изменяющими течение РС. Преимущественное большинство больных в группах сравнения состоят в браке, имеют высшее образование и продолжают работать. В группе контроля по сравнению с основной группой было больше лиц, имеющих инвалидность.

У всех больных в клинической картине присутствовал болевой синдром разной степени выраженности и различного происхождения (*рис.*).

Чаще всего больных РС беспокоили болезненные дизестезии, парестезии, сенестопатические проявления, корешковые боли, болезненные мышечные спазмы. В связи с этим отметим, что преобладание парестезий и мышечных болей отмечено и в других исследованиях, посвященных изучению боли у больных РС.

На период включения в исследования в группах сравнения интенсивность болевых ощущений и нейропатический компонент боли статистически не отличались. В ходе исследования с высокой степенью достоверности отмечено уменьшение болевого синдрома по ВАШ и степени выраженности нейропатического компонента боли по опроснику DN4 уже через 10 дней терапии ($p < 0,05$), а также на 30-й день ($p < 0,05$) в основной группе, получавшей, кроме базовой противоболевой терапии, препарат Мексидол® (*табл. 2*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение Мексидола® в комплексную противоболевую терапию больных РС достоверно и значимо уменьшает выраженность болевого синдрома, интенсивность нейропатического компонента боли, ускоряет восстановление трудоспособности пациентов и способствует улучшению качества жизни.

Рис. Причины болевого синдрома у больных рассеянным склерозом, включенных в исследование

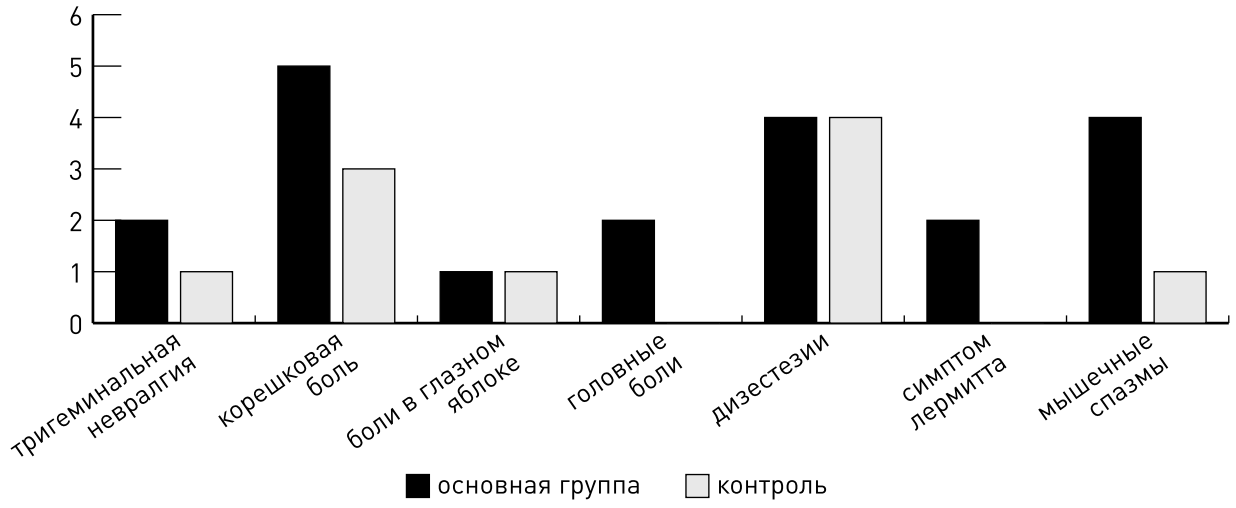


Таблица 2. Результаты тестирования больных рассеянным склерозом, включенных в исследование

ШКАЛЫ ОЦЕНКИ БОЛИ	ОСНОВНАЯ ГРУППА (N=20)	КОНТРОЛЬ (N=10)	КРИТЕРИИ ДОСТОВЕРНОСТИ
ВАШ 0	5,85±5,9	5,3±1,59	p=0,35
ВАШ 1	3,12±1,44	4,5±0,48	p=0,0018*
ВАШ 2	1,5±1,31	2,6±1,26	p=0,037*
DN 0	2,25±1,37	3,0±0,94	p=0,132
DN 1	1,37±0,95	2,25±1,13	p=0,034*
DN 2	0,6±0,75	1,5±1,26	p=0,02*

Примечание: 0 – результаты тестирования в день обращения; 1 – результат тестирования на 10-й день исследования; 2 – результат тестирования на 30й(±3) день исследования; * – статистически значимый результат (p<0,05).

ЛИТЕРАТУРА

1. Stenager E., Knudsen L., Jensen K. Multiple sclerosis: results of screening by the Token test in a representative sample. Ital J Neurol Sci. 1992; 13(9): 798–809.
2. Аутоиммунные заболевания в неврологии. Под ред. Завалишина И.А., Пирадова М.А., Бойко А.Н., Никитина С.С., Спирина Н.Н., Переседовой А.В. Клиническое руководство. Т. 1. Москва: РООИ «Здоровье человека», 2014. 400 с.
3. Ben-Zacharia A.B., Lublin F.D. Hflliative care in patients with multiple sclerosis. Neurologic Clinics. 2001; 19: 801–27.
4. Власов Я.В., Курапов М.А. Болевой синдром при рассеянном склерозе у пациентов в Самарской области. Российский журнал боли. 2015. № 2. С. 22–25.
5. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. М.: Реал Тайм, 2011. 528 с.
6. Miller D.M., Allen R. Quality of life in multiple sclerosis: determinants, measurement, and use in clinical practice. Curr Neurol Neurosci Rep. 2010; 10(5): 397–406.
7. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983; 33(11): 1444 Neurology. 1983 Nov;33(11):1444-52.52.
8. Michalski D., Liebig S., Thomae E. et al. Pain in patients with multiple sclerosis: a complex assessment including quantitative and qualitative measurements provides for a disease-related biopsychosocial pain model. J Pain Res. 2011; 4: 219–25.
9. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Annals of Neurology. 2011; 69 (2): 292–302.
10. Торопина Г.Г., Шмидт Т.Е. Боль при рассеянном склерозе. Неврологический журнал. 2003. № 1. С. 40–44.
11. Федин А.И. Окислительный стресс и его коррекция при неврологических болезнях. Обзор литературы. Неврологическая практика. 2015. № 2. С. 5–6.
12. Шевченко П.П., Карпов С.М., Долгова И.Н. и соавт. Болевой синдром при рассеянном склерозе. Российский журнал боли. 2017. № 1. С. 58–59.
13. Шевченко П.П., Вышлова И.А., Пажигова З.Б. и соавт. Принципы лечения неврогенной боли при рассеянном склерозе Российский журнал боли. 2017. № 1. С. 59–60.
14. Шмидт Т.Е. Рассеянный склероз: руководство для врачей. 5-е изд. Под ред. Т.Е.Шмидт, Н.Н. Яхно. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 272 с.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В ЛЕЧЕНИИ ПОСТКОММОЦИОННОГО СИНДРОМА У ЛИЦ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

А.В. ИГНАТОВА
ГБУЗ Новосибирской области «Городская поликлиника № 16», г. Новосибирск

Цель работы – определение эффективности и переносимости препарата Мексидол® в лечении посткоммоционного синдрома в амбулаторных условиях при его назначении в суточной дозе 250 мг внутримышечно в течение 15 дней.

Материал и методы. Обследована группа из 18 пациентов обоего пола в возрасте 21–45 лет с сотрясением головного мозга (СГМ) в анамнезе с последующим развитием посткоммоционного синдрома. Всем пациентам в исследуемой группе даны рекомендации по режиму труда и отдыха, гигиене сна и назначено медикаментозное лечение: внутримышечное введение Мексидола®. Состояние пациентов оценивалось в сравнении с нормативными показателями с использованием шкалы вегетативных нарушений, шкалы астенического состояния Л.Д. Малковой, вербальной ранговой шкалы боли для оценки интенсивности головной боли.

Результаты. Терапия препаратом Мексидол® привела к значительному улучшению состояния пациентов: у большинства пациентов наблюдался регресс астенических проявлений посткоммоционного синдрома и интенсивности головной боли. В ходе исследования установлена хорошая переносимость препарата Мексидол®: не отмечалось ни общих, ни местных (в месте инъекции) неблагоприятных реакций.

Заключение. Применение Мексидола® эффективно при лечении посткоммоционного синдрома у лиц молодого и среднего возраста в амбулаторных условиях, что подтверждается регрессом основных неврологических проявлений. Благодаря хорошей переносимости и возможности внутримышечного введения препарат является актуальным препаратом в амбулаторной практике для лечения посткоммоционного синдрома.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, сотрясение головного мозга, посткоммоционный синдром, астения, головная боль, Мексидол®.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) занимает значимое место среди всех инвалидизирующих патологий: ее частота находится в пределах 1,8–5,4 случая на 1000 населения и, по данным ВОЗ, ежегодно возрастает в среднем на 2%. ЧМТ составляет в среднем 30–50% в общей структуре травматизма. Среди причин ЧМТ в России преобладают:

- бытовые (50–78%);
- транспортные (10–30%);
- производственные (10–12%);
- спортивные (1–2%).

Анализ обращаемости пациентов с ЧМТ в поликлинику № 16 г. Новосибирска с 2013 по 2016 г. показал увеличение спортивных травм, связанных с популяризацией экстремальных видов спорта. Наблюдается тенденция к увеличению ЧМТ, полученных в дорожно-транспортных происшествиях.

Социальное значение травм головного мозга обусловлено преимущественно молодым возрастом пострадавших, длительной временной утратой трудоспособности, значительным экономическим ущербом.

Сотрясение головного мозга (СГМ) является одной из наиболее часто встречающихся форм ЧМТ, но при этом оно мало изучено и слабо клинически очерчено. По современной класси-

фикации, СГМ квалифицируется как единая, функционально обратимая форма и на степени не подразделяется. Сотрясение как механизм травмы выступает фактором перераздражения вестибулярного комплекса, формирующего картину вестибулярной гиперестезии.

СГМ служит причиной развития посткоммоционного синдрома. Согласно МКБ-10, посткоммоционный синдром определяется как состояние, «возникающее после ЧМТ и проявляющееся головной болью, головокружением, утомляемостью, раздражительностью, трудностью сосредоточения и решения умственных задач, снижением памяти, бессонницей, снижением устойчивости к стрессу, эмоциональному возбуждению и алкоголю». Один из критериев постановки этого диагноза – отсутствие нарастания или появление новых неврологических нарушений.

Посткоммоционный синдром возникает в результате сложного взаимодействия органических и функциональных изменений интегративных систем лобной и височной долей и психологических факторов. Функциональное состояние интегративных систем мозга восстанавливается в течение нескольких месяцев, что приводит к полному регрессу симптомов и восстановлению работоспособности у большинства больных. Но у сравнительно небольшой части больных симптомы посткоммоционного синдрома сохраняются даже спустя год и более после травмы (хронический посткоммоционный синдром). В генезе посткоммоционного синдрома ведущую роль обычно играют невротические компоненты. В связи с этим фактом наше внимание привлек препарат Мексидол®.

Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат) – антиоксидантное средство, которое также обладает антигипоксическим, стрессопротекторным, ноотропным, противоэпилептическим и анксиолитическим действием. Механизм его действия обусловлен антиоксидантным и мембранопротекторным свойствами. Препарат подавляет перекисное окисление липидов (ПОЛ), увеличивает активность супероксиддисмутазы (СОД), повышает соотношение «липид–белок», уменьшает вязкость мембраны и увеличивает ее текучесть, модулирует активность мембраносвязанных ферментов (Ca^{2+}-независимый ФДЭ, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), что способствует их связыванию с лигандами, сохранению структурно-функциональной организации биомембран, улучшению транспорта нейромедиаторов и синаптической передачи. Мексидол® повышает концентрацию в головном мозге дофамина, вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижения степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением АТФ и креатинфосфата, активирует энергосинтезирующие функции митохондрий и стабилизирует клеточные мембраны. Также препарат повышает резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов при патологических состояниях (шок, гипоксия и ишемия, нарушение мозгового кровообращения, интоксикация этанолом и антипсихотическими лекарственными средствами), улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов.

Одним из основных показаний к назначению Мексидола® служит ЧМТ. **Целью нашей работы** было определение эффективности и переносимости Мексидола® в лечении посткоммоционного синдрома в амбулаторных условиях при его назначении в суточной дозе 250 мг внутримышечно в течение 15 дней.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами была выделена группа из 18 пациентов обоего пола в возрасте от 21 до 45 лет с СГМ в анамнезе с последующим развитием посткоммоционного синдрома.

Критериями отбора участников исследования служили:

- отсутствие тяжелой соматической патологии;
- отсутствие признаков хронического алкоголизма, лекарственной и наркотической зависимости;
- отсутствие депрессии в анамнезе и текущих проявлений депрессии по оценке исследователя (свыше 7 баллов по шкале депрессии Гамильтона).

Диагноз СГМ у всех пациентов был подтвержден в приемном отделении Городской клинической больницы № 34 г. Новосибирска в первые сутки после получения травмы. Пациенты были осмотрены нейрохирургом, проведена рентгенография черепа и эхоэнцефалоскопия. 9 пациентов (50%) были госпитализированы в нейрохирургическое отделение больницы. Длительность госпитализации составила от 3 до 9 сут с последующим наблюдением и лечением у невролога по месту жительства амбулаторно. 9 больных (50%) от госпитализации отказались и продолжили лечение амбулаторно у невролога.

Все пациенты получали стандартное медикаментозное лечение: анальгетики, ноотропы (пирацетам), седативные фитопрепараты (валериана, пустырник), витамины группы В. Препарат с МНН этилметилгидроксипиридина сукцинат им не назначался.

Развитие посткоммоционного синдрома у пациентов проявилось наличием стойкой головной боли, головокружением, шумом в ушах, сни-

жением умственной, физической активности, быстрой утомляемостью, апатией, нарушением сна, нервозностью, метеолабильностью. Все пациенты отмечали снижение качества жизни. 70 % пациентов в исследуемой группе, чья работа связана с умственной, психоэмоциональной нагрузкой (банковские работники, менеджеры среднего звена), не смогли выполнять свои функциональные обязанности. Длительность временной утраты трудоспособности в среднем составила 31 день.

Из объективных признаков определялось умеренное повышение артериального давления (при отсутствии артериальной гипертонии в анамнезе), дистальный гипергидроз, тремор сомкнутых век, рук, лабильность тонуса сосудов лица и шеи. В неврологическом статусе выделялись нарушение обоняния, легкий центральный парез 7-й и 12-й пар черепных нервов, неустойчивость в позе Ромберга, ошибки при выполнении пальценосовой и коленно-пяточной проб. Изменение в неврологическом статусе наблюдалось только у 7 пациентов в исследуемой группе.

В амбулаторных условиях пациентам проводились неврологический осмотр, общеклинические анализы, исследование остроты зрения и глазного дна, контроль артериального давления, ЭКГ, в ряде случаев электроэнцефалография и МРТ головного мозга.

Состояние пациентов оценивалось в сравнении с нормативными показателями с использованием следующих шкал и тестов:

1. шкалы вегетативных нарушений. При заполнении этого опросника пациентом нормальными считаются результаты по этому опроснику ⩽15 баллов; сумма >15 баллов говорит о высокой вероятности наличия синдрома вегетативной дисфункции (Вейн А.М., 1998). При заполнении врачом схемы исследования для выявления признаков вегетативных нарушений (Вейн А.М., 1998) нормой считаются показатели до 25 баллов, сумма >25 баллов свидетельствует о высокой вероятности наличия синдрома вегетативной дисфункции;
2. шкалы астенического состояния (ШАС) Л.Д. Малковой. Интерпретация: 30–50 баллов – отсутствие астении; 51–75 – слабая астения; 76–100 – умеренная астения; 101–120 – выраженная астения;
3. вербальной ранговой шкалы боли для оценки интенсивности головной боли. Интерпретация: 0 баллов – нет боли; 1 балл – слабая боль; 2 балла – умеренная боль; 3 балла – сильная боль.

Исходно вегетативная дисфункция была выявлена у 9 больных (50%) в исследуемой группе. 100% пациентов имели астенические проявления, при этом у 5 человек (27,8%) наблюдалась слабая астения, у 11 (61,1%) – умеренная астения, у 2 (11,1%) – выраженная астения. Отсутствие головной боли отмечалось у 3 пациентов (16,7 %), слабая головная боль – у 2 (11,1 %), умеренная – у 8 (44,4%) и сильная боль – у 5 пациентов (27,8%).

На основании жалоб больных, неврологического статуса, дополнительных методов обследования нами были выделены основные клинические проявления посткоммоционного синдрома в исследуемой группе пациентов (*табл. 1*). Ведущими клиническими проявлениями посткоммоционного синдрома были головная боль (83%) и астения (100%). Характер и интенсивность головной боли были разными, но все пациенты отмечали стойкое ее наличие в течение суток (по словам пациентов, они вставали утром и ложились вечером с головной болью).

Таблица 1. Основные клинические проявления посткоммоционного синдрома в исследуемой группе пациентов

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	ПРОЦЕНТ ОТ ОБЩЕГО ЧИСЛА
Церебрально-очаговый синдром	38
Вегетативная дисфункция	50
Вестибулокохлеарный синдром	55
Астенический синдром	100
Головная боль	83

100% пациентов имели астеническую симптоматику. Наиболее характерные клинические проявления астении, беспокоившие пациентов в начале исследования, приведены в *табл. 2.*

Таблица 2. Основные клинические проявления астении в исследуемой группе пациентов

ПРОЯВЛЕНИЕ АСТЕНИИ	ХАРАКТЕРНЫЕ ЧЕРТЫ
Физическое	Мышечная слабость, снижение выносливости
Интеллектуальное	Расстройство внимания, способности к концентрации внимания, нарушение памяти
Психологическое	Отсутствие уверенности в себе, снижение мотивации
Сексуальное	Отсутствие либидо, снижение эрекции

Кроме перечисленных в *табл. 2* симптомов, обычно при посткоммоционном синдроме наблюдаются расстройства сна (трудности засыпания, поверхностный сон), снижение аппетита, раздражительность, лабильность настроения.

Всем пациентам в исследуемой группе даны рекомендации по режиму труда и отдыха, гигиене сна и назначено медикаментозное лечение: внутримышечное введение Мексидола® в суточной дозе 5% (250 мг) курсом 15 дней.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Критерием эффективности Мексидола® в лечении посткоммоционного синдрома у пациентов в исследуемой группе служили:

- отсутствие и изменение выраженности астенического состояния;
- отсутствие головной боли и изменение ее интенсивности (*табл. 3*).

Терапия препаратом Мексидол® привела к значительному улучшению состояния пациентов: регресс неврологической симптоматики наблюдался у большинства пациентов, при этом стойкий неврологический дефект в виде нарушение обоняния сохранился у 1 пациента.

У пациентов с астенией на 15-й день лечения отмечалось (*табл. 4*):

- отсутствие астении – у 11 пациентов (61,1%);

положительная динамика – у 5 пациентов (27,8%);

- отсутствие динамики – у 2 пациентов (11,1%).

У пациентов с головной болью на 15-й день лечения отмечалось (см. *табл. 3*):

- отсутствие головной боли – у 8 пациентов (44,4%);
- положительная динамика – у 5 пациентов (27,8%);
- отсутствие динамики – у 2 пациентов (11,1%).

В ходе исследования установлена хорошая переносимость препарата Мексидол®. Неблагоприятных реакций, как общих, так и местных (в месте инъекции), не отмечалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение препарата Мексидол® в базовой дозе 250 мг/сут № 15 эффективно при лечении посткоммоционного синдрома у лиц молодого и среднего возраста в амбулаторных условиях, что подтверждается регрессом основных неврологических проявлений посткоммоционного синдрома – астении и головной боли.

Благодаря хорошей переносимости и возможности внутримышечного введения, Мексидол® является актуальным препаратом в амбулаторной практике для лечения пациентов молодого и среднего возраста с посткоммоционным синдромом.

Таблица 3. Анализ интенсивности головной боли у пациентов в исследуемой группе до и после лечения препаратом Мексидол®

ДО ЛЕЧЕНИЯ (1-Й ДЕНЬ ИССЛЕДОВАНИЯ)		ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ (15-Й ДЕНЬ ИССЛЕДОВАНИЯ)			
		ОТСУТСТВИЕ ГОЛОВНОЙ БОЛИ	СЛАБАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ	УМЕРЕННАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ	СИЛЬНАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ
Отсутствие головной боли	n=3 (16,7%)	-	-	-	-
Слабая головная боль	n=2 (11,1%)	n=2 (11,1%)	-	-	-
Умеренная головная боль	n=8 (44,4%)	n=4 (22,1%)	n=3 (16,5%)	n=1 (5,6%)	-
Сильная головная боль	n=5 (27,8%)	n=2 (11,1%)	-	-	n=1 (5,6%)

Таблица 4. Анализ выраженности астенического состояния у пациентов в исследуемой группе до и после лечения препаратом Мексидол®

ДО ЛЕЧЕНИЯ (1-Й ДЕНЬ ИССЛЕДОВАНИЯ)		ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ (15-Й ДЕНЬ ИССЛЕДОВАНИЯ)			
		ОТСУТСТВИЕ АСТЕНИИ	СЛАБАЯ АСТЕНИЯ	УМЕРЕННАЯ АСТЕНИЯ	ВЫРАЖЕННАЯ АСТЕНИЯ
Отсутствие астении	-	-	-	-	-
Слабая астения	n=5 (27,8%)	n=4 (22,2%)	n=1 (5,6%)	-	-
Умеренная астения	n=11 (61,1%)	n=7 (38,9%)	n=3 (16,5%)	n=1 (5,6 %)	-
Выраженная астения	n=2 (11,1%)	-	n=1 (5,6%)	n=1 (5,6%)	

ЛИТЕРАТУРА

1. Дерябин И.И. Травматическая болезнь. Вестник хирургии. 1983. № 10. С. 75–79.
2. Болезни нервной системы. Руководство для врачей под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана, П.В. Мельничука. 2001. Т. 2. С. 69.
3. Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы. Под ред. В.Н. Штока, О.С. Левина. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. С. 339–340.
4. Боль: руководство для врачей и студентов. Под ред. акад. Н.Н. Яхно. 2010. С. 150.
5. Справочник Видаль. М.: Видаль-рус, 2018. 1240 с.
6. Порошина Е.Г., Немировский В.С. Астения, неврастения, синдром хронической усталости: сходство и различия: учебно-методическое пособие. Под ред. проф. В.И. Симаненкова. М.: AST345, 2014. 112 с.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® ПРИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ В СОЧЕТАНИИ С ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИМИ СОСТОЯНИЯМИ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

Т.В. ИГНАТОВА
ОГБУЗ «Томская клиническая психиатрическая больница», взрослое диспансерное отделение

Цель исследования – изучение эффективности и переносимости препарата Мексидол® в процессе лечения больных пожилого возраста, страдающих когнитивными нарушениями сосудистого генеза различной степени выраженности в сочетании с психопатологическими состояниями.

Материалы и методы. В процессе амбулаторного лечения в исследование были включены 39 пациентов среднего возраста 70,43±7,04 лет с диагнозом «хроническая ишемия мозга» (ХИМ): в первую группу вошли 24 пациента с ХИМ 2 ст., во вторую – 15 пациентов с ХИМ 3 ст. С целью улучшения церебрального метаболизма назначался Мексидол®: в первые 10 дней парентерально по 5 мл, затем внутрь по 750 мг/сут в 3 приема в течение 4 нед. До и после исследования сравнивались субъективные и объективные данные, результаты нейропсихологического тестирования.

Результаты и заключение. У большинства пациентов, применявших Мексидол®, улучшились клинические параметры по данным клинико-неврологического обследования, нейропсихологического тестирования и субъективным данным. Мексидол® показал эффективность при умеренных когнитивных и психопатологических нарушениях, что было подтверждено достоверным улучшением по результатам шкалы MMSE у пациентов с ХИМ II стадии: исходные показатели в первой группе составляли 25,79±1,18 баллов, по окончании лечения они достоверно увеличились до 26,21±0,83. При легкой деменции в рамках ХИМ III стадии целесообразно комбинировать Мексидол® с этиопатогенетической базисной терапией, чтобы ограничить дальнейшее повреждение мозга и замедлить снижение психических функций в условиях прогрессирующего патологического процесса. Также было получено достоверное снижение тревоги и депрессии по данным HADS в первой группе на 4,3 и 3,6% соответственно; во второй группе была отмечена тенденция к положительной динамике. Наряду с благоприятной эффективностью Мексидол® продемонстрировал хорошую переносимость у пациентов пожилого возраста.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, когнитивные нарушения, психопатологические расстройства, Мексидол®.

Распространенность хронической ишемии мозга (ХИМ) возрастает в связи со старением населения планеты. Пожилое население мира в настоящее время ежегодно увеличивается на 2%, а в 2025–2030 гг. прирост числа тех, кому за 60, достигнет 2,8% в год. Но самая быстро растущая возрастная группа в мире – это те, кому за 80. К середине столетия порядка 20% пожилых людей будут составлять люди в этом возрасте.

Наряду со старением населения увеличению частоты ХИМ способствуют следующие факторы риска: артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, сахарный диабет (СД), дислипидемия и др. Повреждение крупных и мелких мозговых артерий (липогиалиноз) приводит к уменьшению просвета сосудов, снижению их эластичности, реактивности и снижению мозгового кровообращения; с диффузным поражением системы мелких мозговых артерий, питающих глубинные отделы мозга, связаны распространенные изменения перивентрикулярного и субкортикального белого вещества больших полушарий (лейкоареоз), что в отечественной практике традиционно рассматривается в рамках диагноза ХИМ

(или дисциркуляторной энцефалопатии) и имеет патогенетическую связь с когнитивными нарушениями.

Проблема нарушения когнитивных функций – одна из наиболее актуальных в медицине. Возникающие расстройства приводят к снижению качества жизни, нарушению социальной и профессиональной деятельности человека, а в ряде случаев к инвалидизации и развитию полной зависимости от окружающих. Клиническая картина сосудистых когнитивных расстройств (СКР) разнообразна и зависит от патогенетического варианта и локализации поражения мозга. Специфические клинические особенности поражения глубинных отделов белого вещества головного мозга приводят к разобщению лобных долей и подкорковых базальных ганглиев. Результатом этого процесса становится вторичная дисфункция лобных долей головного мозга. В когнитивной сфере это проявляется недостаточностью «исполнительных» функций: снижается внимание, уменьшается скорость обработки информации, нарушается способность к обобщениям, выявлению сходств и различий, вынесению умозаключений. В мнестической сфере отмечается нарушение кратковременной (оперативной) памяти при относительной сохранности памяти на события жизни. Когнитивные нарушения при СКР, как правило, сочетаются с эмоциональными нарушениями в виде тревоги, депрессии, эмоциональной лабильности и различной очаговой неврологической симптоматикой (псевдобульбарный синдром, пирамидные и экстрапирамидные расстройства, атаксия, нарушение ходьбы, тазовые нарушения).

Особенностью ХИМ у пожилых является частое сочетание нарушений когнитивных функций с симптомами депрессии. Тревожные и депрессивные расстройства составляют 10–25% психопатологических состояний в пожилом возрасте, причем депрессия у пожилых часто протекает под маской различных соматических заболеваний (сердечно-сосудистые и церебрососудистые маски). Существенным открытием последних лет стало установление при депрессии частичной обратимости деструктивных процессов на клеточном уровне под воздействием нейропротективных средств. Поэтому нейропротекторы привлекают к себе большое внимание при лечении сосудистых заболеваний головного мозга.

К препаратам этой группы относится Мексидол® – отечественный оригинальный антиоксидант и антигипоксант с поликомпонентным, мультитаргетным механизмом действия. Благодаря своему механизму действия Мексидол® эффективен, в частности, на нейрональном и сосудистом уровне. В экспериментальных и клинических исследованиях было установлено, что он обладает нейропротективным, противогипоксическим, противоишемическим, ноотропным, вегетотропным, антистрессорным, анксиолитическим и другими действиями. Под влиянием препарата, поступившего в ишемизированные клетки, восстанавливается функциональная активность мозга, что выражается в улучшении когнитивных функций, показателей неврологического дефицита и психоэмоционального состояния.

Цель исследования – изучение эффективности и переносимости Мексидола® в процессе лечения больных пожилого возраста с когнитивными нарушениями сосудистого генеза различной степени выраженности в сочетании с психопатологическими состояниями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В процессе амбулаторного лечения в исследование были включены 39 пациентов (16 мужчин и 23 женщины) в возрасте 61–88 лет (средний возраст 70,4±7,0 лет) с диагнозом «хроническая ишемия мозга 2 и 3 стадии». Диагноз устанавливали на основании данных анамнеза, клинического и лабораторного обследований, соответствующих изменений на МРТ головного мозга (начальные проявления атрофии с единичными и множественными мелкими очагами изменениями сосудистого генеза, лейкоареоз и др.).

Деление пациентов на группы осуществлялось в соответствии с общепринятыми критериями оценки степени выраженности ХИМ и особенностей клинической картины. В первую группу вошли 24 пациента с диагнозом ХИМ 2 ст., во вторую – 15 пациентов с ХИМ 3 ст. Всем участникам проводилась стандартная антигипертензивная терапия. С целью улучшения церебрального метаболизма назначался Мексидол®: в первые 10 дней парентерально по 5 мл, затем внутрь по 750 мг/сут в три приема в течение 4 нед.

Критериями исключения из исследования служили заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации, новообразования, умеренная и тяжелая деменция. Этиологическими факторами ХИМ были АГ (11 пациентов), атеросклероз (7) и сочетание этих факторов (21).

За критерии эффективности лечения были взяты субъективные жалобы пациентов, выраженность которых оценивалась по 4-балльной шкале: 1 балл – отсутствие жалоб; 2 – легкая степень; 3 – средняя степень; 4 – значительная степень выраженности.

Выраженность объективных клинических симптомов определялась с помощью 5-балльной рейтинговой шкалы до и после курса лечения: 0 – симптом отсутствует; 1 – легкие проявления; 2 – умеренные; 3 – значительные; 4 – грубые проявления.

Динамика когнитивных функций определялась при помощи теста на речевую активность «Литературные и категориальные ассоциации»,

Таблица. Динамика субъективных и объективных данных у пациентов первой и второй группы с хронической ишемией мозга (ХИМ) 2 и 3 стадий на фоне терапии

ЖАЛОБЫ	СТАДИЯ ХИМ	ДО ЛЕЧЕНИЯ, СРЕДНИЙ БАЛЛ	ПОСЛЕ КУРСА ТЕРАПИИ, СРЕДНИЙ БАЛЛ
Головокружение	II	1,33±0,48	1,30±0,47
	III	1,60±0,63	1,50±0,52
Шум в голове	II	1,63±0,65	1,42±0,58*
	III	1,73±0,70	1,60±0,63
Общая слабость	II	1,38±0,65	1,13±0,34*
	III	1,87±0,83	1,67±0,72
Беспокойство	II	1,50±0,66	1,36±0,58*
	III	1,80±0,78	1,60±0,63
Снижение настроения	II	1,67±0,76	1,48±0,68*
	III	2,0±0,85	1,80±0,68
Головная боль	II	2,0±0,78	1,50±0,59*
	III	2,67±0,8	1,80±0,78*
Снижение памяти	II	2,71±0,55	2,33±0,82*
	III	4,0±0,00	3,80±0,41
Неустойчивость при ходьбе	II	1,39±0,61	1,31±0,48*
	III	2,20±0,78	1,80±0,78*
Нарушение сна	II	2,21±0,66	1,96±0,75*
	III	2,47±0,64	2,20±0,78
Пирамидные нарушения	II	1,00±0,00	1,00±0,00
	III	1,58±0,67	1,50±0,67
Расстройство динамической координации	II	1,55±0,69	1,35±0,49*
	III	2,13±0,74	1,87±0,52
Экстрапирамидный синдром	II	1,30±0,48	1,30±0,48
	III	2,31±0,95	2,15±0,99
MMSE	II	25,79±1,18	26,21±0,833*
	III	20,73±1,03	20,80±1,01
Астения	II	69,67±7,17	69,08±6,66*
	III	69,53±7,43	69,33±7,14
Тревога	II	8,75±0,99	8,38±1,01*
	III	9,33±1,23	9,07±1,16
Депрессия	II	9,17±1,31	8,83±1,05*
	III	9,20±0,86	9,00±0,85
Шульте	II	53,50±5,45	51,88±5,46*
	III	101,40±16,15	91,60±27,6
Фонетическая речь	II	13,09±2,12	13,13±3,17
	III	8,13±1,55	8,27±1,67
Семантическая речь	II	17,65±2,72	17,0±2,59
	III	13,2±2,18	12,47±2,10

Примечание: * – достоверная разница до и после лечения (p <0,05).

«Краткая шкала оценки психического статуса» (MMSE, Folstein M.F., 1975). Для подтверждения выявляемых клинических расстройств внимания наиболее адекватной патопсихологической методикой служит оценка внимания по таблицам Шульте: пациенту предлагается подряд 4–5 неидентичных таблиц, в которых цифры расположены в различном порядке, норма выполнения задания 40–60 с.

Психоэмоциональное состояние больных с ХИМ определяли по HADS (госпитальная шкала тревоги и депрессии), разработанной A.S. Zigmond и R.P. Snaith в 1983 г. для первичного выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики. Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа: 3 балла – «всё время»; 2 балла – «часто»; 1 балл – «время от времени», «иногда»; 0 – «совсем не испытываю».

Также использовался тест-опросник для диагностики астении (шкала астенического состояния, ШАС). Шкала разработана Л.Д. Майковой и адаптирована Т.Г. Чертовой на базе данных клинико-психологических наблюдений и известного опросника MMPI (Миннесотский многомерный личностный перечень). Она состоит из 30 пунктов-утверждений, отражающих характеристики астенического состояния. Варианты ответа: 1 – «нет, совсем не так»; 2 – «пожалуй, так»; 3 – «верно»; 4 – «совершенно верно».

Статистический анализ результатов проводился с помощью программы Statistica 10.0 (Stat Soft Inc, США). Для описания показателей, представленных в виде количественных переменных, применяли данные описательной статистики: среднее значение + стандартное отклонение (M+s). Для оценки достоверности внутригрупповых различий показателей в динамике использовали критерий Уилкоксона. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

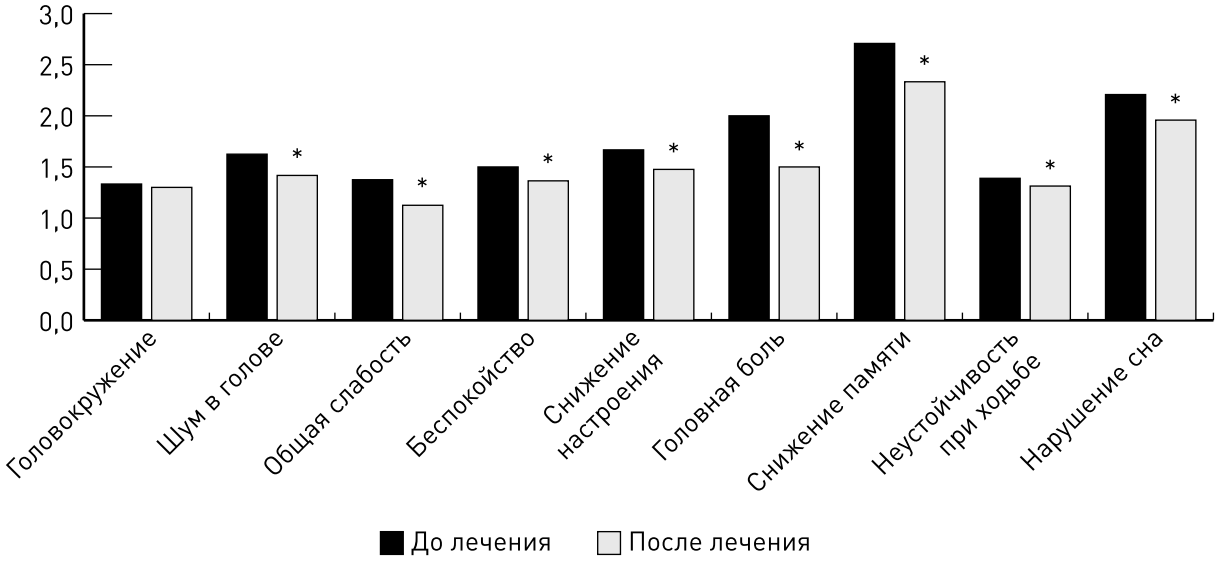
РЕЗУЛЬТАТЫ

На фоне лечения Мексидолом® отмечена положительная динамика жалоб пациентов (*табл.*). В первой группе (ХИМ 2 ст.) отмечался статистически значимый регресс жалоб: шум в голове уменьшился на 12,8% по сравнению с исходными данными, общая слабость – на 18,18%, беспокойство – на 9,06%, память улучшилась на 13,8%, а сон – на 11,3%. Снижение памяти преобладало в группе с ХИМ 3 ст.: в среднем этот показатель был на 30% выше относительно группы с ХИМ 2 ст. как до лечения, так и после.

Неустойчивость при ходьбе достоверно регрессировала в первой и второй группе на 5,47 и 18,18% соответственно. Также было получено достоверное уменьшение интенсивности головной боли на 25 и 32,5% соответственно.

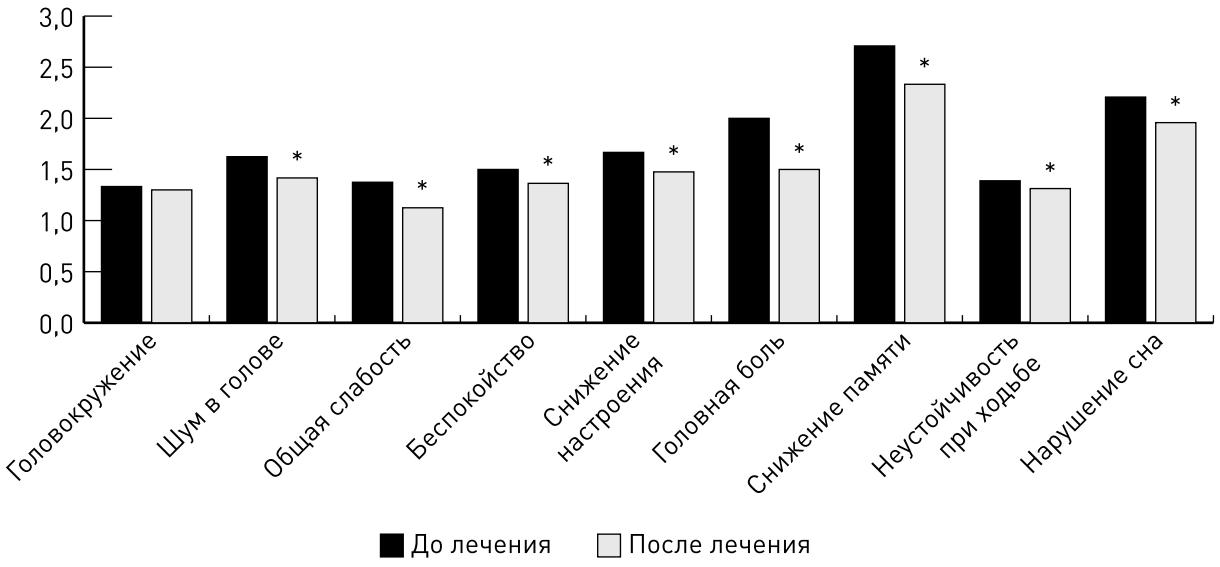
Выраженность жалоб на головокружение во второй группе была на 0,27 балла (23%) выше, чем в первой группе, до начала лечения и на 0,2 балла (13,3%) – после терапии Мексидолом®. В целом выявлена тенденция к снижению головокружения в исследуемых группах. Во второй группе у пациентов шум снизился в среднем по группе на 0,133 балла после курса лечения, общая слабость и беспокойство – на 0,2 балла, память и настроение улучшились на 0,2 балла, сон – на 0,27 баллов. Динамика жалоб внутри группы представлена на *рис. 1 и 2*.

Рис. 1. Динамика субъективных жалоб у пациентов первой группы с хронической ишемией мозга (ХИМ) 2 стадии на фоне терапии



Примечание: * – достоверная разница до и после лечения ($p < 0,05$)

Рис. 2. Динамика субъективных жалоб у пациентов второй группы с хронической ишемией мозга (ХИМ) 3 стадии на фоне терапии



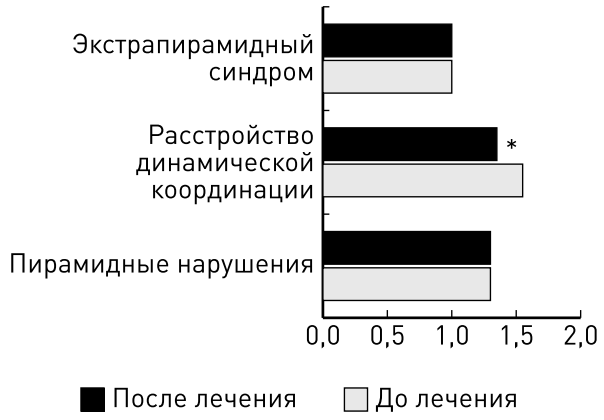
Примечание: * – достоверная разница до и после лечения (p <0,05)

Результаты оценки объективного неврологического статуса на фоне лечения не достигли достоверных значений, кроме улучшения динамической координации на 12,9% в первой группе. Пирамидные и экстрапирамидные нарушения остались практически без изменений в исследуемых группах. Выраженность пирамидных нарушений составила в среднем 1 балл в первой группе и 1,5 – во второй. Улучшение динамической координации составило 0,27 балла во второй группе. Экстрапирамидные нарушения в первой группе были равны 1,3 балла в среднем до и после лечения, во второй группе – в среднем 2,3 балла с некоторым снижением на 0,15 балла после лечения.

Динамика объективных клинических данных до и после лечения представлены на *рис. 3 и 4.*

Объективные данные динамики когнитивных нарушений представлены в виде результатов тестирования по MMSE (*рис. 5 и 6*). Исходные показатели в первой группе соответствовали умеренным когнитивным нарушениям (25,79±1,18 баллов) и по окончанию лечения достоверно увеличились (26,21±0,83), но в рамках умеренных когнитивных нарушений. Во второй группе исходный уровень MMSE соответствовал легкой деменции (20,73±1,03) и после окончания лечения практически не изменился.

Рис. 3. Динамика объективных клинических данных у пациентов первой группы с хронической ишемией мозга (ХИМ) 2 стадии на фоне терапии



Примечание: * – достоверная разница до и после лечения (p <0,05)

Рис. 4. Динамика объективных клинических данных у пациентов первой и второй групп с хронической ишемией мозга (ХИМ) 2 и 3 стадий на фоне терапии

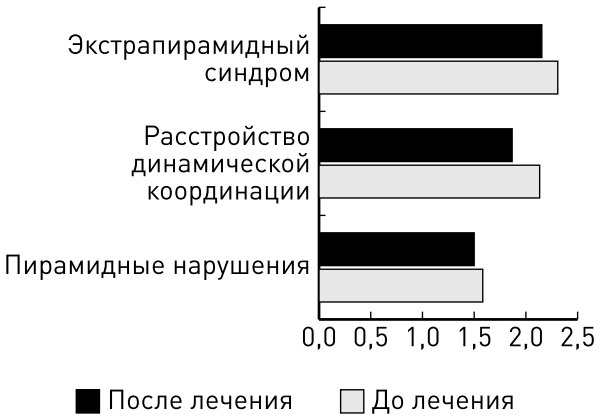


Рис. 5. Динамика показателей нейропсихологического тестирования у пациентов первой группы с хронической ишемией мозга (ХИМ) 2 стадии на фоне терапии

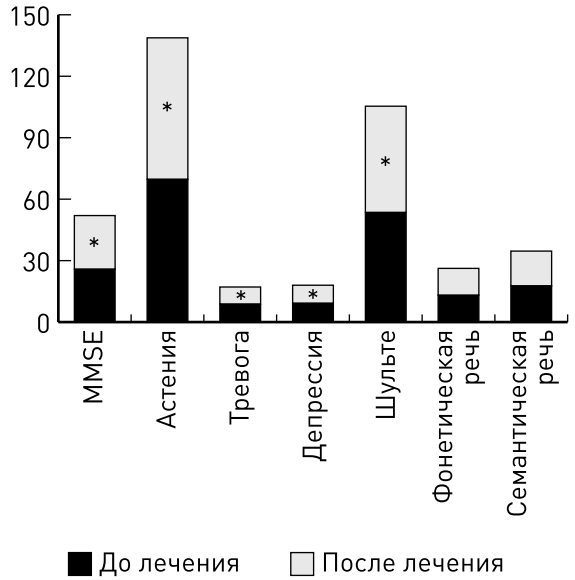
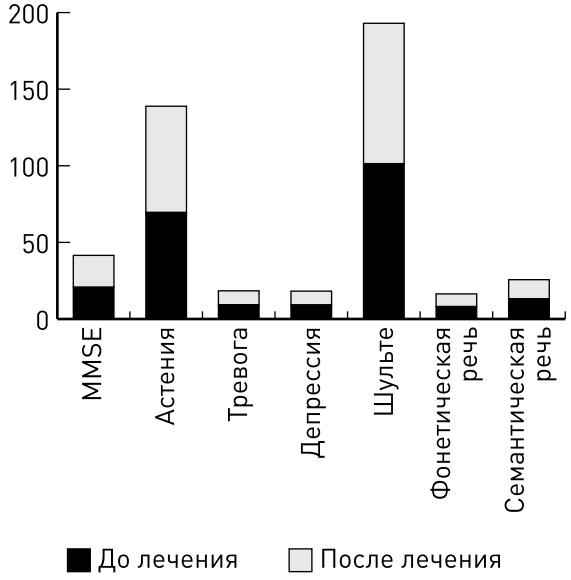


Рис. 6. Динамика показателей нейропсихологического тестирования у пациентов второй группы с хронической ишемией мозга (ХИМ) 3 стадии на фоне терапии



Примечание: * – достоверная разница до и после лечения (p <0,05)

Результаты теста Шульте, характеризующего оценку внимания, исходно в первой группе соответствовали верхней границе нормы и после лечения достоверно улучшились на 3,03%. В группе с ХИМ III ст. средний показатель по тесту Шульте составил 101,40±16,15 и после лечения несколько улучшился.

Речевые тесты исходно не соответствовали норме: 13 слов в фонетическом тесте, 17 слов в семантическом тесте в первой группе, 8 и 12 – во второй. Фонетический тест выполнялся пациентами заметно хуже, что характерно для сосудистых когнитивных нарушений.

Одним из важнейших условий успешного ведения пациентов является своевременное распознавание и ранняя диагностика деменции. Вовремя начатое лечение умеренных когнитивных нарушений позволяет сохранить длительную социальную адаптацию пациентов. По результатам исследования есть веские основания считать, что для эффективности комплексной терапии у пациентов с выраженными когнитивными нарушениями (легкая деменция) при ХИМ III ст. необходима этиопатогенетическая базисная терапия для ограничения дальнейшего повреждения мозга и замедления снижения психических функций в условиях прогрессирующего патологического процесса.

Показатели тревоги и депрессии в исследуемых группах до лечения находились на субклиническом уровне по данным HADS. После проведенного курса терапии они остались в субклинических рамках, но достоверно снизились на 4,3% в первой группе и на 3,6% – во второй. Во второй группе тревога составила 9,33±1,23 баллов, депрессия – 9,20±0,86; после лечения прослеживалась положительная тенденция в изменении этих данных.

Исходные средние показатели астении в исследуемых группах соответствовали слабой степени выраженности (в среднем 69 баллов). После лечения отмечалось статистически значимое улучшение этих показателей в группе с ХИМ II ст. – на 0,89%; в группе с ХИМ III также отмечались положительные изменения.

Динамика показателей нейропсихологического тестирования в группах исследования до и после лечения представлена на *рис. 5 и 6.*

В ходе лечения нежелательных явлений или ухудшения самочувствия, связанного с применением Мексидола®, зарегистрировано не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, Мексидол® продемонстрировал эффективность при шуме в голове, общей слабости, беспокойстве, снижении настроения и памяти, головной боли, неустойчивости при ходьбе, головокружении и нарушении сна в обеих группах, но у пациентов ХИМ II стадии положительные результаты были более значительными.

В исследовании показана терапевтическая эффективность Мексидола® по результатам клинико-неврологического обследования, в

частности достоверное снижение при его добавлении в комплексную терапию расстройства динамической координации в обеих группах. Также препарат был эффективен при психопатологических состояниях, а именно вызывал достоверное снижение тревоги и депрессии в первой группе и положительную тенденцию изменений этих показателей во второй группе. Аналогичная динамика показателей в группах отмечалась и по такому параметру, как выраженность астении.

На фоне 6-недельного курса лечения Мексидолом® в группе с ХИМ II ст. статистически значимо улучшились когнитивные функции. Применение этого препарата может позволить создать наиболее благоприятный фон для эффективной комплексной терапии у пациентов с выраженными когнитивными нарушениями (легкая деменция) при ХИМ III ст., когда необходима этиопатогенетическая базисная терапия.

Мексидол® хорошо переносится пациентами в пожилом возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антипенко Е.А. Адаптогенные эффекты мексидола при хронической ишемии головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 3. С. 44–49.
2. Боголепова А.Н. Осведомленность населения о проблеме деменции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115. № 6-1. С. 97–102.
3. Бойко А.Н., Сидоренко Т.В., Кабанов А.А. Хроническая ишемия мозга. ConsilliumMedicum. 2004. Т. 6. № 8. С. 598–601.
4. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике 3-изд. М.: МИА, 2007. 208 с.
5. Воробьева О.В., Русая В.В. Фармакотерапия тревожных расстройств у пациентов с хронической ишемией головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 12. С. 49–54.
6. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. 12. С. 86–90.
7. Воскресенская О.Н., Захаров Н.Б., Иванов М.В. Механизмы формирования хронической ишемии головного мозга при артериальной гипертензии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117. № 2. С. 107–111.
8. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. М., 2003. 319 с.
9. Гаврилова С.И. Оптимизация антидепрессивной терапии в условиях геронтопсихиатрического стационара. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115. № 6. С. 24–32.
10. Гехт А.Б., Карнеев А.Н. и соавт. Индивидуальные и комбинированные антиоксидантные эффекты цитиколина и этилметилгидроксипиридина сукцината. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 11. С. 78–85.
11. Глозман Ж.М. Количественная оценка данных нейропсихологического исследования. М., 1999. 160 с.
12. Глозман Ж.М., Левин О.С. Психические расстройства при экстрапирамидных заболеваниях. Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. М.: Медпресс-информ, 2002. С. 74–86.
13. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга М.: Медицина, 2001. 328 с.
14. Гусев Е.И., Камчатнов П.Р. Пластичность нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004. Т. 104. № 3. С. 73–79.
15. Гуляева Н.В. Пластичность мозга и коннектопатия: механизмы коморбидности неврологических заболеваний и депрессии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 11. С. 45–57.
16. Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия. Справочник поликлинического врача. 2002. Т. 2. № 3. С. 21–24.
17. Дамулин И.В. Сосудистая деменция и болезнь Альцгеймера. М., 2002. 85 с.
18. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте: диагностика и лечение. РМЖ. 2004. № 10. С. 573–576.
19. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М., 2005. 71 с.
20. Левин О.С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2011. С. 199.
21. Левин О.С. Деменция с тельцами Леви. Практические вопросы диагностики и лечения. М., 2006. 125 с.

22. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении. Consilium medicum. 2007. № 8. С. 72–79.
23. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: Медпресс-информ, 2009. 255 с.
24. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. М.: Изд-во МГУ, 1969. 504 с.
25. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М.: МГУ, 1973. 374 с.
26. Медведев В.Э., Ретюнский К.Ю. и соавт. Различия в оценке тяжести депрессии врвчами и пациентами в процессе комбинированной терапии агомелатином (мультицентровое исследование «Эмоция»). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 11. С. 26–34.
27. Медведев В.Э., Терещенко О.Н. и др. Оптимизация терапии тревожных расстройств пептидным препаратом селанк. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115. № 6. С. 33–40.
28. Медведева С.О., Колбасников С.В. Выраженность тревожно-депрессивных расстройств и их соотношение с церебральными и гемодинамическими нарушениями у больных артериальной гипертонией в практике врача общего профиля. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 12. С. 109–111.
29. Путилина М.В. Комбинированное применение нейропротеаторов в терапии цереброваскулярных заболеваний. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 11. С. 157–168.
30. Рогов Е.И. Настольная книга практического психолога. Учеб. пособие. М.: ВЛАДОС, 1999.
31. Румянцева С.А., Федин А.И. Антиоксидантная терапия ишемических поражений мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 111. № 4. С. 28–31.
32. Соловьева Э.Ю., Канаева Л.С. и соавт. Возможности применения рац-гопантеновой кислоты в комплексном лечении тревожно-депрессивных расстройств у больных с хронической ишемией головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 11. С. 45–57.
33. Танашян М.М., Лагода А.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. 11. С. 21–26.
34. Фатеева В.В., Воробьева О.В. Маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117. № 4. С. 107–111.
35. Шишкова В.Н. Основные проблемы старения и ограниченные возможности заместительной гормональной терапии у женщин. Consilium Medicum. 2016. № 9. С. 151–158.
36. Штернберг Э.Я. Геронтологическая психиатрия. М.: Медицина, 1977. 205 с.
37. Гозман Ж.М., Левин О.С. Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. Под ред. В.Н. Штока и др. М.: Медпресс-информ, 2002. С. 56–73.
38. Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология. Справочник практического врача. 6-е изд. М.: Медпресс-информ, 2008. 1015 с.
39. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия. М., 2000. 32 с.
40. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Лакшина А.Б. и соавт. Деменции. М.: Медпресс-информ, 2010. 264 с.
41. Alzheimer's Association. 2010 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's & Dementia. 2010; 6: 158–94.
42. Birns J., Morris R., Donaldson N., Kalra L. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials. J Hypertens. 2006; 24: 1907–14.
43. Birns J., Kalra L. Cognitive function and hypertension. Human Hypertension. 2009; 23: 86–96.
44. Cummings J.L., Mega M., Gray K., Rosenberg-Thompson S. et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology. 1994; 44: 2308–14.
45. Erkinjuntti T., Inzitari D., Pantoni L. et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. J. Neural. Transm. 2000; 59(1): 23–30.
46. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-mental status. J. Psychiatr. Res. 1975; 12: 189–96.
47. Gauthier S. (ed). Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease. London. Informa healthcare. 2007. 393 p.
48. Gauthier S., Ballard C. Management of dementia. London. Informa healthcare. 2009. 164 p.
49. Hachinski V.C., Iliff L.D., Zilhka E. et al. Cerebral blood flow in dementia. Arch Neurol. 1975; 32: 632–37.
50. Hort J., O'Brien J.T., Gainotti G. et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. Eur J Neurol. 2010; 17(10): 1236–48.
51. Knopman D.S., DeKosky S.T., Cummings J.L. et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2001; 56: 1143–53.
52. Kokmen E., Smith G., Petersen R. et al. The short test of mental status. Arch Neurol. 1991; 48: 725–28.
53. Lobo A., Launer L., Fratiglioni L. et al Prevalence of dementia and major subtypes in Europe. Neurology. 2000; 54 (5): 4–9.

54. Mattis S. Dementia rating scale: professional manual. Odessa, FL: Psychological assessment resources 1988.
55. Dubois B. et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol. 2007; 6(8): 734–46.
56. McKeith I., Dickson D.W., Lowe J. et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB Consortium. Neurology 2005; 65: 1–10.
57. Masson M., Siniawski D., Krauss J., Cagide A. Clinical applicability of the Framingham 30-year risk score. Usefulness in cardiovascular risk stratification and the diagnosis of carotid atherosclerotic plaque. Rev Esp Cardiol. 2011; 64(4): 305–11.
58. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch. Neurol. 1999; 56: 303–08.
59. Petersen R.C., Stevens J.C., Ganguli M. et al. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2001; 56: 1133–42.
60. Salomon J.A., Wang H., Freeman M.K. et al. Healthy life expectancy for 187 countries, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden Disease Study 2010. The Lancet 2012; 380: 2144–62.
61. Roman G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T. et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology. 1993; 43: 250–60.
62. Waldemar G., Dubois B., Emre M. et al. Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia. R. Hughes et al. European handbook of neurological management. Oxford. Blackwell Publishing. 2006. P. 266–98.
63. World Population Ageing. United Nations publication. 2009; Sales No. E.10. XIII 5.
64. Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression scale. Acta Psychiatr. Scand. 1983; 67: 361–70.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ, ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ И АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ

П.А. ИЛЬЮЩЕНКОВ, Е.Д. ГОЛОВАНОВА, Т.Е. АФАНАСЕНКОВА, А.В. ШПАКОВ
Кафедра общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Цель исследования – изучить состояние показателей молекулярной адаптации в форменных элементах крови у больных с коморбидностью, динамику когнитивных расстройств и выявляемости тревоги и депрессии до и после добавления к схеме терапии Мексидола®.

Материал и методы. Содержание водных фракций в крови и ее компонентах исследовалось у 68 пациентов среднего возраста 64,48±3,65 лет с ≥3 хроническими заболеваниями. Контрольной группой служили 40 практически здоровых волонтеров. У всех пациентов выявлялась степень когнитивных расстройств путем использования шкалы оценки когнитивных функций (MMSE), степень тревожно-депрессивных расстройств госпитальной шкалой тревоги и депрессии (HADS). Всем больным назначался 30-дневный курс Мексидола® по следующей схеме: внутривенные инъекции по 5,0 мл 1 раз/сут в течение 10 дней с дальнейшим переходом на пероральный прием препарата по 125 мг 3 раза/сут. После отмены препарата исследования повторяли.

Результаты. После применения Мексидола® уменьшилось число пациентов с легкой деменцией, статистически значимо уменьшилось число пациентов с когнитивными нарушениями, субклинической и клинической тревогой и депрессией. Показатели молекулярной адаптации после курса Мексидола® статистически значимо улучшались, но не возвращались к нормальным значениям.

Заключение. Мексидол® предупреждает процесс перекисного окисления липидов, тем самым приостанавливая развитие лейкоареоза и глиоза нервной ткани и нарушение когнитивных функций. Также препарат способствует стабилизации эмоционального фона и снижению выявления тревожно-депрессивных расстройств. Мексидол® повышает адаптационные возможности организма, но не нормализует их у пациентов с коморбидностью.

Ключевые слова: коморбидность, молекулярная адаптация, когнитивные нарушения, тревожно-депрессивные расстройства, Мексидол®.

В организме все взаимосвязано. Только беспрерывная совместная деятельность всех систем организма поддерживает гомеостаз, обеспечивает слаженность происходящих процессов, надежную защиту. Но этот идеальный с точки зрения природы механизм ежесекундно сталкивается с множеством патогенов, под действием которых отдельные его составляющие выходят из строя, что приводит к развитию заболевания. В этом случае сотни адаптационных и защитных механизмов запускают тысячи химических реакций и физиологических процессов, направленных на подавление, ограничение и полное устранение болезни, а также предупреждение ее осложнений.

Отдельных болезней нет. Однако зачастую врачи уделяют недостаточно внимания перенесенным этим человеком болезням и сопутствующей патологии. Проблема всесторонней оценки

состояния больного, страдающего одновременно несколькими заболеваниями, его обследование и определение лечебных приоритетов остается очень актуальной.

В настоящее время коморбидность определяют как наличие нескольких хронических заболеваний, связанных между собой единым патогенетическим механизмом. О коморбидности стали говорить с 70-х гг. XX в. благодаря работам выдающегося американского врача и исследователя Алвана Файнштейна. На примере соматических больных острой ревматической лихорадкой он показал, что худший прогноз заболевания имеют пациенты с несколькими сопутствующими патологиями.

Адаптационные механизмы в организме, на который воздействуют несколько поражающих факторов, изучены недостаточно. Содержание связанной воды в составе биомакромолекул – одна из характеристик, позволяющей судить о состоянии адаптационных механизмов организма.

Как правило, при адаптации развиваются структурные изменения в органах и тканях, обеспечивающие широкий спектр перекрестных защитных эффектов. Кровь как интегрирующая среда участвует в их развитии, и поэтому структурно-функциональные трансформации в любой доминирующей системе будут вызывать неспецифические, но адекватные изменения в крови, особенно в ее клеточных элементах.

Показателем изменений гидратации форменных элементов крови служит коэффициент гидратации (КГ), который отражает процесс связывания молекул воды с биомакромолекулами и образования гидратной оболочки. Рассчитать КГ можно как отношение связанной воды к свободной. При таком способе расчета КГ меньше 1, и по мере его уменьшения можно проследить усиление напряжения механизмов адаптации; это удобнее в практическом применении, чем использование уровня свободной и связанной воды. Преимущество использования КГ заключается и в том, что сдвиги в водных фракциях оцениваются независимо от колебаний в уровне общей воды. Отношение величин свободной и связанной воды друг к другу изменяется более значимо и позволяет быстрее и нагляднее оценить процессы гидратации биомакромолекул.

Связь всех элементов организма осуществляется через кровеносное русло, а регулируется нервной системой. Следовательно, назначение лекарственного средства, защищающего мембраны, снижающего уровень свободных радикалов в организме и оказывающего антигипоксическое действие, должно благотворно сказаться на пациентах с коморбидностью. Таким препаратом является Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат).

Цель исследования – изучить состояние показателей молекулярной адаптации в форменных элементах крови у больных с коморбидностью, динамику когнитивных расстройств и выявляемости тревоги и депрессии до и после добавления к схеме терапии Мексидола®.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Содержание водных фракций в крови и ее компонентах исследовалось у 68 пациентов с ⩾3 хроническими заболеваниями. Средний возраст больных составил 64,48±3,65 лет. Контрольной группой служили 40 практически здоровых волонтеров.

У всех пациентов выявлялась степень когнитивных расстройств путем использования шкалы оценки когнитивных функций (MMSE), степень тревожно-депрессивных расстройств госпитальной шкалой тревоги и депрессии (HADS). Забор крови для исследования водных фракций проводился натощак. Содержание водных фракций определялось дилатометрическим методом, предложенным проф. Н.Ф. Фаращуком. Всем больным назначался 30-дневный курс Мексидола® в виде внутривенных инъекций по 5,0 мл препарата 1 раз/сут в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный прием по 125 мг 3 раза/сут. После отмены препарата исследования повторяли.

Все пациенты были поделены на 2 группы: 30 пациентов, предъявляющих в основном кардиологические жалобы, и 38 пациентов с преимущественно гастроэнтерологическими симптомами. Кроме того, в группах пациенты разделялись на имеющих ⩽4 заболеваний (n=20 и 15 соответственно) и >4 заболеваний (n=18 и 15 соответственно).

Для статистической оценки результатов использовались χ^2 (при n <5 χ^2 с поправкой Йейтса), t-критерий Стьюдента, коэффициент корреляции. Уровень значимости α=0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка когнитивных функций у пациентов до приема Мексидола® представлена в *табл. 1.*

Из представленных данных видно, что у пациентов, страдающих >4 заболеваниями, когнитивные расстройства были выражены статистически значимо сильнее (t-критерий расчетный =2,96 >t-критерия критического=2,068). Не наблюдалось статистически значимой разницы между больными с гастроэнтерологическими и кардиологическими жалобами (χ^2 расчетный=0,282< χ^2 критического=3,84). В обеих группах статистически значимо чаще выявлялись преддементные расстройства (χ^2 расчетный=11,62> χ^2 критического=3,84).

Таблица 1. Когнитивные функции пациентов с коморбидностью до применения Мексидола®

ПАРАМЕТРЫ ОЦЕНКИ	ПАЦИЕНТЫ, ПРЕДЪЯВЛЯЮЩИЕ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ЖАЛОБЫ		ПАЦИЕНТЫ, ПРЕДЪЯВЛЯЮЩИЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ ЖАЛОБЫ	
	≤4 ЗАБОЛЕВАНИЙ (N=15)	>4 ЗАБОЛЕВАНИЙ (N=15)	≤4 ЗАБОЛЕВАНИЙ (N=20)	>4 ЗАБОЛЕВАНИЙ (N=18)
Среднее количество баллов	26,8±0,38	24,6±0,43	26,5±0,42	24,2±0,47
Нет когнитивных нарушений	5 (33,33%)	1 (6,67%)	4 (20%)	1 (5,56%)
Преддементные когнитивные нарушения	10 (66,67%)	13 (86,67%)	14 (70%)	13 (72,22%)
Легкая деменция	0	1 (6,67%)	2 (10%)	4 (22,22%)

Таблица 2. Выявляемость тревожных расстройств до применения Мексидола®

ПАРАМЕТРЫ ОЦЕНКИ	ПАЦИЕНТЫ, ПРЕДЪЯВЛЯЮЩИЕ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ЖАЛОБЫ		ПАЦИЕНТЫ, ПРЕДЪЯВЛЯЮЩИЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ ЖАЛОБЫ	
	≤4 ЗАБОЛЕВАНИЙ (N=15)	>4 ЗАБОЛЕВАНИЙ (N=15)	≤4 ЗАБОЛЕВАНИЙ (N=20)	>4 ЗАБОЛЕВАНИЙ (N=18)
Норма	8 (53,33%)	3 (20%)	4 (20%)	2 (11,11%)
Субклиническая тревога	4 (26,66%)	7 (46,67%)	10 (50%)	7 (38,89%)
Клиническая тревога	3 (20%)	5 (33,33%)	6 (30%)	9 (50%)

Таблица 3. Выявляемость депрессивных расстройств до применения Мексидола®

ПАРАМЕТРЫ ОЦЕНКИ	ПАЦИЕНТЫ, ПРЕДЪЯВЛЯЮЩИЕ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ЖАЛОБЫ		ПАЦИЕНТЫ, ПРЕДЪЯВЛЯЮЩИЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ ЖАЛОБЫ	
	≤4 ЗАБОЛЕВАНИЙ (N=15)	>4 ЗАБОЛЕВАНИЙ (N=15)	≤4 ЗАБОЛЕВАНИЙ (N=20)	>4 ЗАБОЛЕВАНИЙ (N=18)
Норма	12 (80%)	10 (66,66%)	16 (80%)	13 (72,22%)
Субклиническая депрессия	2 (13,33%)	4 (26,67%)	3 (15%)	3 (16,67%)
Клиническая депрессия	1 (6,67%)	1 (6,67%)	1 (5%)	2 (11,11%)

Таблица 4. Когнитивные функции пациентов с коморбидностью после применения Мексидола®

ПАРАМЕТРЫ ОЦЕНКИ	ПАЦИЕНТЫ, ПРЕДЪЯВЛЯЮЩИЕ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ЖАЛОБЫ		ПАЦИЕНТЫ, ПРЕДЪЯВЛЯЮЩИЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ ЖАЛОБЫ	
	≤4 ЗАБОЛЕВАНИЙ (N=15)	>4 ЗАБОЛЕВАНИЙ (N=15)	≤4 ЗАБОЛЕВАНИЙ (N=20)	>4 ЗАБОЛЕВАНИЙ (N=18)
Среднее количество баллов	28,1±0,42	26,9±0,43	27,8±0,42	25,4±0,47
Нет когнитивных нарушений	11 (73,33%)	6 (40%)	8 (40%)	6 (33,33%)
Преддементные когнитивные нарушения	4 (26,67%)	9 (60%)	11 (55%)	10 (55,56%)
Легкая деменция	0	0	1 (5%)	2 (11,11%)

Оценка выявляемости тревоги и депрессии до назначения Мексидола представлена в *табл. 2 и 3*.

Из представленных данных видно, что у пациентов с кардиологическими жалобами статистически значимо чаще выявлялись тревожные расстройства (χ^2 расчетный=3,897 и > χ^2 критического=3,84). В плане депрессивных расстройств статистически значимых расстройств выявлено не было.

Оценка когнитивных функций у пациентов ПОСЛЕ приема Мексидола® представлена в *табл. 4*.

После применения Мексидола® уменьшилось число пациентов с легкой деменцией и статистически значимо выросло число пациентов без когнитивных нарушений (χ^2 расчетный=7,84 > χ^2 критического=3,84). Преддементные расстройства у пациентов с гастроэнтерологическими жалобами встречались значимо реже (χ^2 расчетный=6,201 > χ^2 критического=3,84). Это может быть связано с мембраностабилизирующими свойствами Мексидола®, которые предупреждают процесс перекисного окисления липидов и тем самым приостанавливают развитие лейкоареоза и глиоза нервной ткани и нарушение когнитивных функций.

Оценка выявляемости тревоги и депрессии ПОСЛЕ приема Мексидола® представлена в *табл. 5 и 6*.

У исследуемых пациентов после применения Мексидола® статистически значимо реже выяв-

Таблица 5. Выявляемость тревожных расстройств до назначения Мексидола®

ПАРАМЕТРЫ ОЦЕНКИ	ПАЦИЕНТЫ, ПРЕДЪЯВЛЯЮЩИЕ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ЖАЛОБЫ		ПАЦИЕНТЫ, ПРЕДЪЯВЛЯЮЩИЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ ЖАЛОБЫ	
	≤4 ЗАБОЛЕВАНИЙ (N=15)	>4 ЗАБОЛЕВАНИЙ (N=15)	≤4 ЗАБОЛЕВАНИЙ (N=20)	>4 ЗАБОЛЕВАНИЙ (N=18)
Норма	11 (73,33%)	9 (60%)	8 (40%)	10 (55,56%)
Субклиническая тревога	3 (20%)	4 (26,67%)	10 (50%)	5 (27,77%)
Клиническая тревога	1 (6,67%)	2 (13,33%)	2 (10%)	3 (16,67%)

Таблица 6. Выявляемость депрессивных расстройств до назначения Мексидола®

ПАРАМЕТРЫ ОЦЕНКИ	ПАЦИЕНТЫ, ПРЕДЪЯВЛЯЮЩИЕ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ЖАЛОБЫ		ПАЦИЕНТЫ, ПРЕДЪЯВЛЯЮЩИЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ ЖАЛОБЫ	
	≤4 ЗАБОЛЕВАНИЙ (N=15)	>4 ЗАБОЛЕВАНИЙ (N=15)	≤4 ЗАБОЛЕВАНИЙ (N=20)	>4 ЗАБОЛЕВАНИЙ (N=18)
Норма	14 (93,33%)	13 (66,66%)	18 (90%)	15 (83,33%)
Субклиническая депрессия	1 (6,67%)	1 (6,67%)	1 (5%)	2 (11,11%)
Клиническая депрессия	0	1 (6,67%)	1 (5%)	1 (5,56%)

Таблица 7. Зависимость водных фракций в форменных элементах крови от приема Мексидола®

	ОБЩАЯ ВОДА	СВОБОДНАЯ ВОДА	СВЯЗАННАЯ ВОДА	КОЭФФИЦИЕНТ ГИДРАТАЦИИ (КГ)
1. До приема Мексидола® (n=68)	65,54±0,27	46,18±0,18	19,34±0,46	0,42±0,01
2. После приема Мескидола® (n=68)	65,26±0,41	44,02±0,42	21,28±0,40	0,48±0,01
3. Контрольная группа	65,34±0,21	42,48±0,42	22,46±0,34	0,52±0,01
$t_{1,3}$критический=2,05	$t_{1,3}$=0,31; p>α	$t_{1,3}$=6,32; p<α	$t_{1,3}$=6,01; p<α	$t_{1,3}$=7,07; p<α
$t_{2,3}$ критический=2,05	$t_{2,3}$=0,08; p>α	$t_{2,3}$=2,64; p<α	$t_{2,3}$=2,34; p<α	$t_{2,3}$=2,82; p<α

лялась как субклиническая, так и клиническая тревога (χ^2 расчетный=4,84 и 5,02 соответственно> χ^2 критического=3,84) и депрессия (χ^2 расчетный=3,97 и 3,89 соответственно > χ^2 критического=3,84). Внутригрупповые различия были статистически не значимы (χ^2 расчетный=0,24 и 0,77 соответственно < χ^2 критического=3,84).

У пациентов были изучены механизмы молекулярной адаптации в зависимости от приема Мексидола® по сравнению со здоровыми людьми. Статистически значимых различий в водных фракциях плазмы крови выявлено не было. Зависимость водных фракций в форменных элементах крови от применения Мексидола® приведена в *табл. 7.*

Из данных *табл. 7* видно, что после использования Мексидола® показатели молекулярной адаптации статистически значимо улучшаются, но не возвращаются к нормальным значениям, что говорит о продолжающейся дезадаптации организма в условиях коморбидности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Благодаря мембраностабилизирующим свойствам Мексидол® предупреждает процесс перекисного окисления липидов, тем самым приостанавливая развитие лейкоареоза и глиоза нервной ткани и нарушение когнитивных функций.
2. Мексидол® способствует стабилизации эмоционального фона и снижению выявления тревожно-депрессивных расстройств.
3. Мексидол® повышает адаптационные возможности организма, но не нормализует их у пациентов с коморбидностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасенкова Т.Е., Никитин Г.А., Ильющенков П.А., Руссиянов В.В. Распространенность обострений заболеваний желудка, ассоциированных с Helicobacter pylori, в зависимости от возраста, пола и времени года. Врач-аспирант. 2013. Т. 57. № 2.3. С. 392–397.
2. Верткин А. Л., Скотников А. С. Коморбидность. Лечащий врач. 2013. № 6. С. 14–19.
3. Дроздова Т.В., Фитьмов О.А., Фитьмова А.А. Роль мексидола в терапии умеренных когнитивных расстройств в рамках проявления хронической недостаточности мозгового кровообращения. Фарматека. 2012. № 14. С. 8–13.
4. Фаращук Н.Ф. Структура воды в крови. Клинические аспекты. Смоленск. 2007. С. 295.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕФЕРМЕНТАТИВНОГО АНТИОКСИДАНТА МЕКСИДОЛ® У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Т.В. КАПУСТИНА, Л.В. ЛИПАТОВА
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

Цель исследования – определение особенностей прооксидантной и антиоксидантной систем у пациентов с эпилепсией с целью оптимизации проводимой терапии.

Материал и методы. Обследовано 48 больных эпилепсией (средний возраст 36,8±11,59 лет) и 30 здоровых доноров (средний возраст 33,4±8,21 года). Изучено состояние антиоксидантной системы у больных эпилепсией до и после введения препарата Мексидол®, проведена оценка динамики ряда клинико-лабораторных показателей. Мексидол® был использован в качестве дополнительного курса лечения у 58 больных эпилепсией. Препарат в дозе 5% вводился внутривенно капельно (400 мл) в течение 10 дней. Все пациенты получали антиэпилептические препараты без изменения дозы и частоты их приема. Клиническая эффективность терапии оценивалась в группе больных эпилепсией, получавших Мексидол®, до и после курса его применения. Исследовались динамика частоты эпилептических припадков, динамика клинических параметров, оцениваемых в баллах по шкалам NHS-3 и CGI-I, а также динамика электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в покое и при функциональных нагрузках. Исследуемые клинико-параклинические параметры оценивались в группе больных эпилепсией до и после 10-дневного курса применения препарата Мексидол®.

Результаты. Исходный показатель супероксид-оксидоредуктазы у больных эпилепсией был достоверно ниже, чем у здоровых доноров. После курса лечения препаратом Мексидол® этот показатель значительно увеличился. Аналогичные изменения произошли и с уровнем восстановленных тиолов плазмы. После лечения препаратом Мексидол® у 87,5% (42 человек) больных эпилепсией было отмечено достоверное улучшение контроля приступов. При этом возросла средняя длительность межприступного интервала, а снижение частоты припадков после лечения Мексидолом® достоверно коррелировало с уменьшением пароксизмальной активности на ЭЭГ и улучшением показателей по шкале CGI и тяжести припадков NHS3.

Заключение. Полученные данные позволяют сделать вывод, что при заболеваниях, протекающих на фоне оксидантного стресса, включая эпилепсию, патогенетически оправдано проведение антиоксидантной терапии, что согласуется с результатами других исследователей, показавших, что применение антиоксидантов, служащих корректорами энергетического метаболизма, нормализует функции дыхательной цепи митохондрий, осуществляющих окислительное фосфорилирование, и других метаболических путей, поставляющих энергетические субстраты.

Ключевые слова: эпилепсия, антиоксидантная система, прооксидантная система, Мексидол®.

Эпилепсия – хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, ассоциированное с высокой частотой психических и когнитивных расстройств и повышенным риском смертности. Эпилепсия является инвалидизирующим заболеванием со значимыми социальными и экономическими последствиями: в мире ей страдают более 50 млн человек, на которых приходится около 0,5% мировых затрат системы здравоохранения. В России расходы общественного здравоохранения на больных эпилепсией (БЭ) составляют около 14 млрд руб. в год, большая часть из которых приходится на фармакорезистентных пациентов. Так, на 20–30% больных с фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ), которым требуются частые посещения врача (в том числе по поводу полученных во время приступа травм и осложнений соматических заболеваний) и непрерывный медицинский уход, приходится 75% всех прямых затрат. В США 80% «стоимости

эпилепсии» формируется больными, у которых припадки продолжаются, несмотря на лечение.

В настоящее время существует большое количество данных о вовлечении окислительного стресса в процессы генерации эпилептических припадков, а также в формирование механизмов фармакорезистентности эпилепсии. Экспериментальные и клинические наблюдения позволили выявить патогенетическую роль окислительного стресса при эпилепсии. Эпилептический припадок протекает на фоне окислительного стресса и гиперметаболического состояния, что сопровождается резким изменением энергетического обмена и интенсивной генерацией активных форм кислорода (АФК). Во время судорог в 2–3 раза возрастает скорость мозгового кровотока, увеличивается потребление кислорода и глюкозы, повышается артериальное давление и отмечается расширение сосудов, что связано с локальным образованием окиси азота и аденозина. Несмотря на резкое усиление притока в мозг глюкозы и кислорода, энергетические затраты во время припадка столь высоки, что довольно быстро наступает истощение собственных энергетических ресурсов мозга. Гиперметаболическое состояние во время судорожного припадка сменяется гипометаболическим состоянием в период между приступами. Нарушение функционирования митохондрий во время эпилептических припадков неизбежно сопровождается повышенной генерацией АФК.

Важнейшим следствием накопления АФК при эпилепсии становится избыточная и неконтролируемая в этих условиях активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Длительная ишемия, характерная для эпилептического очага, способствует истощению антиоксидантной системы и накоплению продуктов ПОЛ.

Интенсификация процессов ПОЛ приводит к изменению структурной организации мембран (фосфолипидного состава, микровязкости и ионной проницаемости), нарушению функций мембраносвязанных ферментов и рецепторов, повреждению митохондриальных белков и вследствие этого к клеточному энергетическому дефициту. Нарушение ионной проницаемости липидного слоя, в том числе для ионов H^+ и Ca^{++}, вызывает «электрические пробои» собственным мембранным потенциалом, или потенциалом действия. «Электрический пробой» в виде эпилептического припадка приводит к полной потере мембраной ее барьерных функций. Следовательно, в результате чрезмерной и длительной генерации ПОЛ при эпилепсии усугубляются патологические процессы, приводящие к гибели нейронов, нарушается функционирование мембранных рецепторов для нейротрансмиттеров, разрушаются мембранные и ионные каналы.

Появление маркеров окислительного стресса в мозге после судорог наблюдали как на животных моделях эпилепсии, так и у больных с эпилепсией.

На экспериментальных моделях эпилепсии получены доказательства того, что усиление оксидантного стресса (повышение окисления липидов и белков) сопровождается развитием припадков. Очаговая, или первично-генерализованная, эпилептическая активность животных сопровождается резкой активацией ПОЛ в области гиперактивности. Параллельно отмечалось повышенное содержание ПОЛ и в крови животных. Введение животным антиоксидантов замедляло развитие эпилепсии и ослабляло ее интенсивность. В опытах *in vitro* было показано, что противосудорожные препараты способны также ингибировать ПОЛ мембран мозга.

Высокий уровень ПОЛ и снижение активности основных ферментов-антиоксидантов, супероксид-оксидоредуктазы (СОД) и глутатионпероксидазы были выявлены в крови больных с различными формами эпилепсии.

Наиболее выраженные изменения в содержании продуктов ПОЛ обнаружены у больных с длительным сроком эпилепсии, генерализованными судорожными припадками и глубокими изменениями личности.

При посттравматической эпилепсии вследствие разрушения эритроцитов и гемоглобина происходит высвобождение железа в «активной форме». Это сопровождается образованием АФК, инициацией ПОЛ и гибелью нейронов. В опытах *in vivo* показано, что введение гемоглобина и солей железа в область коры мозга крыс приводит к возникновению хронических эпилептических очагов. С генерацией $OH\bullet$ связывают ускорение синтеза метилгуанидина и гуанидинуксусной кислоты – эндогенных конвульсантов.

Активация ПОЛ при эпилепсии не только оказывает цитотоксическое действие на весь организм, но и, стимулируя агрегацию и адгезию тромбоцитов посредством влияния на синтез тромбоксана и простациклина, ухудшает тем самым еще и реологические свойства крови. Повышение ПОЛ в очаге эпилептической активности можно рассматривать как один из факторов патогенеза этого заболевания, о чем свидетельствует эффективность применения антиоксидантов при комплексной терапии эпилепсии. Использование антиоксидантов в ранние сроки после травмы также может дать положительный эффект.

Таким образом, оксидантный стресс служит одним из патогенетических звеньев эпилепсии, что сопряжено с нарушением структурной целостности клеточных мембран нейронов, гематоэнцефалического барьера, окислительной деструкцией нуклеиновых кислот, а это приводит к изменениям на генетическом уровне.

Данные патоморфологических исследований свидетельствуют о наличии в эпилептическом очаге макроструктурных (они могут не совпадать по локализации с эпилептическим очагом или даже вовсе отсутствовать) и очаговых микроструктурных изменений, а на их связь с локальной тканевой гипоксией указывают также результаты электронной микроскопии. При ее проведении в эпилептическом очаге определяются разрежение нейронов, изменения межнейронных связей, пролиферация глии, изменения в стенках сосудов. Таким образом, с каждым последующим эпилептическим припадком увеличиваются распространенность и выраженность микроструктурных изменений, что в конечном итоге приводит к гибели все большего количества нейронов и нарастающей склонности к пароксизмальному деполяризационному сдвигу (ПДС) в оставшихся нейронах. Ведущим фактором так называемой отсроченной гибели нейронов, наступающей через несколько суток после ишемии или гипоксии мозга с его последующей реперфузией и реоксигенацией, сопровождающими эпилептический припадок, является усиление внутри- и внеклеточной продукции свободно-радикальных продуктов. Многие нарушения метаболических процессов, приводящие к развитию оксидантного стресса и генерации АФК, могут быть обусловлены изменением активности ферментов, связанным либо с их непосредственной инактивацией за счет окислительной деструкции, либо за счет окислительного нарушения кодирующих их нуклеиновых кислот и нарушения регуляции активности факторов транскрипции.

С окислительной деструкцией ДНК связана мутация отдельных генов при эпилепсии. O.K. Steinlein и J.L. Noebels (1988) показали, что мутации отдельных генов вызывают при эпилепсии не только выраженные нейромедиаторные нарушения, но и дефицит основных антиоксидантов в нейронах и олигодендроцитах коры. Генетически детерминированный ионно-электролитный дисбаланс, окислительная деструкция митохондриальной ДНК, дисбаланс функционирования тормозной и возбуждающей нейромедиаторных систем приводят к возникновению идиопатической эпилепсии, при которой у больных и их родственников (не страдающих эпилепсией) выявляется изначально низкий уровень синтеза ГАМК или изначально высокий уровень синтеза глутамата.

Эксайтотоксичность глутамата и связанный с ней оксидантный стресс выступают одной из ведущих причин основных патологических процессов в эпилептическом очаге: локальной тканевой гипоксии, гибели нейронов, в первую очередь в эпилептических очагах. **Целью нашего исследования** стало определение особенностей про- и антиоксидантной систем у пациентов с эпилепсией с целью оптимизации проводимой терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 48 больных эпилепсией (20 женщин и 28 мужчин) среднего возраста 36,8±11,59 лет и 30 здоровых доноров, не страдающих эпилепсией (11 женщин, 19 мужчин, средний возраст 33,4±8,21 года). Критериями включения в исследование были:

- верифицированный диагноз эпилепсии (G40 по МКБ-10);
- моно- или политерапия антиэпилептическими препаратами;
- возраст пациентов старше 18 лет;
- подписание добровольного информированного согласия участника исследования.

Критериями исключения служили отказ от подписания информированного согласия, возраст менее 18 лет, беременность, декомпенсированная соматическая патология и выраженные психические расстройства у больных эпилепсией, длительный анамнез употребления алкоголя и/или наркотических средств.

О состоянии тиолового статуса судили по уровню SH-групп и выражали в мкМ/мл в плазме крови. Для определения активности СОД в цельной крови использовали спектрофотометрический метод, основанный на торможении реакции окисления кверцетина. За единицу активности принимали такое количество СОД, которое ингибировало окисление кверцетина на 50%.

В нашем исследовании также было изучено состояние антиоксидантной системы у больных эпилепсией до и после введения препарата Мексидол®, проведена оценка динамики ряда клинико-лабораторных показателей. Мексидол® был использован в качестве дополнительного курса лечения у 58 больных эпилепсией (20 женщин и 38 мужчин, средний возраст 36,8 лет). Мексидол® в дозе 5% вводился внутривенно капельно (400 мл) в течение 10 дней. Все пациенты получали антиэпилептические препараты без изменения дозы и частоты их приема.

Клиническая эффективность терапии оценивалась в группе больных эпилепсией, получавших Мексидол®, до и после курса его применения. Исследовались динамика частоты эпилептических припадков, динамика клинических параметров, оцениваемых в баллах по шкалам NHS-3 (National Health Seizure Severity Scale – NHS-3, 1996) и CGI-I (Clinical Global Impression – Improvementscale, 1976), а также динамика электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в покое и при функциональных нагрузках. Исследуемые клинико-параклинические параметры оценивались в группе больных эпилепсией до и после 10-дневного курса применения препарата Мексидол.

Таблица. Средние показатели окислительного стресса в крови здоровых лиц (n=30) и больных эпилепсией (n=58)

ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ, ЕДИНИЦЫ ИЗМЕРЕНИЯ	ЗДОРОВЫЕ ЛИЦА, M±Σ	БОЛЬНЫЕ ЭПИЛЕПСИЕЙ, M±Σ	P(U)*
Супероксид-оксидоредуктаза (СОД) крови, усл. ед.	25 000±5000	15 330,23±2199,78	<0,05
SH-группы, мкмоль/л	27,70±2,14	23,63±2,75	<0,05

Примечание: * p (U) – уровень статистической достоверности. Различия между группами статистически значимы при p <0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование отдельных показателей оксидантного стресса у больных эпилепсией

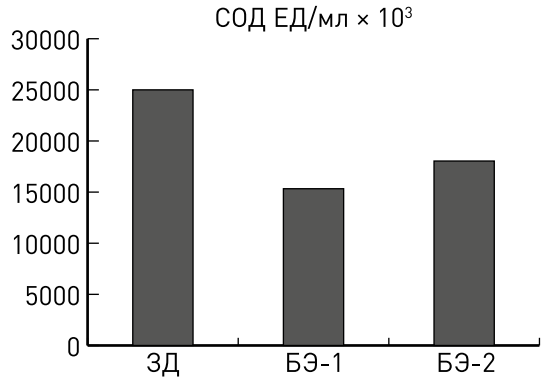
Полученные данные (*табл.*) свидетельствуют, что у больных эпилепсией имеется существенное изменение показателей антиоксидантного статуса. У них выявлено значительное статистически достоверное снижение ферментативной активности СОД в среднем на 50% по сравнению со здоровыми лицами, что согласуется с имеющимися литературными данными. Уровень SH-групп, относящийся к неферментативному звену системы антиоксидантной защиты, у больных эпилепсией был ниже этого параметра у здоровых людей. Наличие снижения активности СОД и уровня SH-группы в крови пациентов с эпилепсией свидетельствует об истощении антиоксидантной защиты клеток, включая нейроны, в условиях оксидантного стресса.

Возможности болезнь-модифицируюшей терапии больных эпилепсии неферментативными антиоксидантами

Исходный показатель СОД у больных эпилепсией был достоверно ниже, чем у здоровых доноров (p(U) <0,05) и составил 15 330,23±2199,78 ЕД/мл. После курса лечения препаратом Мексидол® этот показатель значительно увеличился (p(T) <0,05) и составил 18 039,53±2792,10 ЕД/мл (*рис. 1*), что значительно не отличается от нормы (p(U) >0,05).

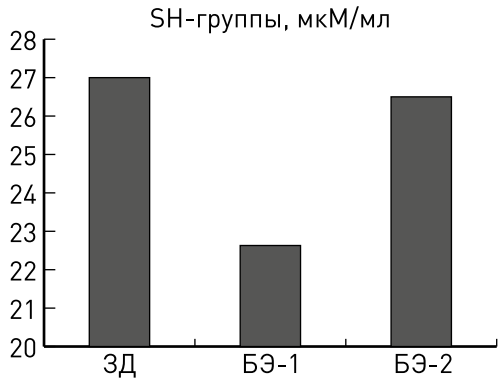
Исходный показатель уровня восстановленных тиолов плазмы у больных эпилепсии был равен 22,63±2,75 против 27,7±2,14 мкМ/л у здоровых доноров (p <0,05), что является свидетельством истощения антиоксидантных резервов. После

Рис. 1. Значения супероксид-оксидоредуктазы в крови здоровых доноров и больных эпилепсией до и после лечения



Примечания: ЗД – здоровые доноры; БЭ-1 – группа больных эпилепсией до лечения Мексидолом®; БЭ-2 – группа больных эпилепсией после лечения Мексидолом®.
Статистически значимые различия между группами здоровых лиц и больных эпилепсией, p(U) <0,05.

Рис. 2. Тиоловый статус крови здоровых доноров и больных эпилепсией до и после лечения препаратом Мексидол®



Примечания: ЗД – здоровые доноры; БЭ-1 – группа больных эпилепсией до лечения Мексидолом®; БЭ-2 – группа больных эпилепсией после лечения Мексидолом®.
Статистически значимые различия между группами здоровых лиц и больных эпилепсией, p(U) <0,05.

терапии препаратом Мексидол® эти значения увеличились до 26,5±2,79 мкМ/л, p(T) <0,05 (*рис. 2*).

После лечения препаратом Мексидол® у 87,5% (42 человек) больных эпилепсией было отмечено достоверное улучшение контроля приступов: у 20 пациентов (41,7 %) припадки стали редкими (от 1 раза в 4 месяца до 1 раза в год), у 21 (43,75%) пациента их частота уменьшилась более чем на 50% (до 1 раза в 2–3 месяца). При этом возросла средняя длительность межприступного интервала: до лечения – 21,50±3,71 дней, после – 97,82±3,81 дней (p <0,05).

Снижение частоты припадков после лечения препаратом Мексидол® достоверно коррелировало с уменьшением пароксизмальной активности на ЭЭГ и улучшением показателей по шкале CGI и тяжести припадков NHS3.

С целью изучения фоновой биоэлектрической активности головного мозга была использована классификация Е.А. Жирмунской (1991), которая позволила определить качественный уровень ЭЭГ-нарушений. Так, проведенный анализ результатов ЭЭГ у больных эпилепсией до лечения Мексидолом® выявил изменения биоэлектрической активности головного мозга: очень грубые в 51,5% наблюдений, грубые – в 29,7%, значительные – в 18,8%. После проведения курса лечения препаратом Мексидол® ЭЭГ-динамика была представлена следующим образом: грубые, значительные, умеренные и легкие нарушения биоэлектрической активности наблюдались достоверно реже ($p(\chi 2) < 0,05$) и составили 25,3, 23,9, 17,8 и 33,0% соответственно; при этом очень грубые нарушения не определялись вовсе.

После курса введения препарата Мексидол® у больных эпилепсией отмечена положительная динамика клинических параметров, оцениваемых в баллах по шкалам NHS3 и CGI: тяжесть припадков уменьшилась с 13,75±4,41 до 7,54±3,05 баллов, что свидетельствует о снижении частоты тяжелых и осложненных припадков. Суммарный балл по шкале общего клинического впечатления CGI в группе больных эпилепсией, получавших Мексидол®, сместился из диапазона умеренных и выраженных расстройств в область легких и умеренных и составил 6,20±1,04 и 2,37±0,5 баллов соответственно (p(T) <0,05).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, процессы свободно-радикального окисления, их интенсификация рассматриваются как универсальные и общебиологические механизмы при развитии любого вида патологии, в том числе при эпилепсии. Фактически мы наблюдаем развитие хронического стресса, протекающего на фоне снижения функции антиоксидантной системы – одной из систем адаптации организма в условиях стресса. Показателем этого процесса служит выявленное нами истощение ферментативных параметров антиоксидантной защиты, в частности СОД, и активация прооксидантных систем у обследованных больных эпилепсией. Полученные нами данные позволяют сделать вывод, что при заболеваниях, протекающих на фоне оксидантного стресса, патогенетически оправданно проведение антиоксидантной терапии, что согласуется с результатами других исследователей, показавших, что применение антиоксидантов, служащих корректорами энергетического метаболизма, нормализует функции дыхательной цепи митохондрий, осуществляющих окислительное фосфорилирование, и других метаболических путей, поставляющих энергетические субстраты. Введение больным препарата рекомбинантной СОД сопровождается повышением активности антиоксидантной системы и улучшением клинического состояния больных эпилепсией, что свидетельствует о патогенетической роли оксидантного стресса при эпилепсии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю., Чикина Е.С. и соавт. Исследование медико-социальных проблем эпилепсии в России. Качественная клиническая практика. 2004. № 4. С. 89.
2. Болдырев А.А. Роль активных форм кислорода в жизнедеятельности нейрона. Успехи физиологических наук. 2003. Т. 34. № 3. С. 21–34.
3. Васенина Е.Е., Левин О.С. Окислительный стресс в патогенезе нейродегенеративных заболеваний: возможности терапии. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2013. № 3–4. С. 41–46.
4. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биомембранах. М.: Наука, 1972. 272 с.
5. Гайкова О.Н. Изменения белого вещества головного мозга при височной эпилепсии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.: ВМедА, 2001. 31 с.
6. Гайкова О.Н., Новожилова А.П. Морфология эпилептической лейкоэнцефалопатии. Архив патологии. 1998. Т. 60. № 2. С. 42–47.
7. Дубинина Е.Е., Пустыгина А.В. Свободно-радикальные процессы при старении, нейродегенеративных заболеваниях и других патологических состояниях. Биомедицинская химия. 2007. Т. 53. № 4. С. 351–372.

8. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Оксидантный стресс – общий механизм повреждения при заболеваниях нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1996. Т. 96. № 2. С. 111–114.
9. Зеленская А.В., Галенко-Ярошевский П.А. Реамберин и рексод. Фармакотерапевтическая коррекция редуцированного кровообращения в коже при сахарном диабете. Краснодар: Просвещение-Ю, 2013. 202 с.
10. Крыжановский Г.Н., Никушкин Е.В., Браславский Е.В., Глебов Р.Н. Перекисное окисление липидов в очаге гиперактивности головного мозга крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1980. Т. 89. № 1. С. 14–16.
11. Кузник Б.И., Максимова О.Г. Общая гематология: гематология детского возраста: учебное пособие. Ростов н/Д.: Феникс, 2007. 573 с.
12. Липатова Л.В., Чурилова И.В., Егорова Д.А., Леонова Н.В., Дубинина Е.Е., Серебряная Н.Б., Сивакова Н.А., Василенко А.В., Алексеева Д.В. Патент на изобретение РФ № 2538724, 21.11.2014: «Способ лечения эпилепсии».
13. Ройтбак А.И. Глия и ее роль в нервной деятельности. СПб.: Наука, 1993. 351 с.
14. Осипов А.Н., Азизова О.А., Владимиров Ю.В. Активные формы кислорода и их роль в организме. Успехи биологической химии. 1990. Т. 31. С. 180–208.
15. Селиванов Е.А., Лобзин С.В., Дыскин Д.Е. и соавт. Значимость цитоморфологических изменений нейтрофильных гранулоцитов периферической крови в диагностике локально обусловленной эпилепсии. Медицинский академический журнал. 2009. Т. 9. № 2. С. 74–77.
16. Скулябин Д.И. Клинико-нейрохимическая диагностика височной эпилепсии : автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.: ВМедА. 2002. 21 с.
17. Begley C.E., Famulari M., Annegers J.F. et al. The cost of epilepsy in the United States: an estimate from population-based clinical and survey data. Epilepsia. 2000; 41: 342–51.
18. Barber A.A., Bernheim F. Lipid peroxidation its measurement occurrence and significance in animal tissues. Advances in Gerontological Research. 1967; 2: 355–403.
19. Chang S.J., Yu B.C.-J. Mitochondrial matters of the brain: mitochondrial dysfunction and oxidative status in epilepsy. Bioenerg. Biomembr. 2010; 42 (6): 457–59.
20. Cotgreave I.A. N–acetylcysteine: pharmacological considerations and experimental and clinical applications. Advances in pharmacology. NY : Academic Press. 1997; 38: 205–27.
21. Di Maio R. Neuronal oxidativa injury in the development of the epileptic disease: a potenntial target for novel therapeutic approaches. Malte Medical Journal. 2011; 23: Issue 3.
22. Dyskin D.E., Tiutin L.A., Odinak M.M. et al. Possibilities of PET-FDG in diagnosis of criptogen mediobasal temporal lobe epilepsy. 25th International epilepsy congress. Portugal, 2003. P. 82–83.
23. Frantseva M.V., Perez Velazquez J.L., Tsoraklidis G. et al. Oxidative stress is involved in seizure-induced neurodegeneration in the kindling model of epilepsy. Neuroscience. 2000; 97(3): 431–35.
24. Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. Free radical in the brain. Aging, neurological and mental disorders. Packer L., Philipko L., Christen Y. Eds. Springer-Verlag, Berlin, NY, London, 1992. P. 21–40.
25. Hans J.B., Gurg B., Nicola Palomero-Gallagher. Heat shock protein-27 is upregulated in the temporal cortex of patients with epilepsy. Epilepsia. 2004; 45(12): 1549–59.
26. Lapouble E., Montecot C., Sevestre A., Pichon J. Phosphinothricin induces epileptic activity via nitric oxide production through NMDA receptor activation in adult mice. Brain Research. 2002; 957(1): 46–52.
27. Liang L.P., Ho Y.S., Patel M. Mitochondrial superoxide production in kainate- induced hippocampal damage. Neuroscience. 2000; 101: 563–70.
28. Liang L.P., Patel M. Mitochondrial oxidative stress andincreased seizure susceptibility in SOD2 (±) mice. Free Radic. Biol. Med. 2004; 36: 542–54.
29. Mori A., Hiramatsu M., Yokoi I. Posttraumatic epilepsy, free radicals and antioxidant therapy. Free radicals in the brain. Aging, neurological and mental disorders. Eds. by Parker L., Prilipko L., Christen Y. Springer-Verlag, Berlin., NY, London. 1992. P. 109–122.
30. Singh R., Pathak D.N. Lipid peroxidation and glutathione peroxidase, glutathione reductase, superoxide dismutase, catalase and glucose 6 phosphate dehydrogenase activities in FeCl induced epileptogenic foci in the rat brain. Epilepsia. 1990; 31(1): 15–26.
31. Willmore L.J., Hiramatsu M., Kochi H., Mori A. Formation of superoxide radicals after FECl 3 injection into rats neocortex. Brain Res. 1983; 277(2): 393–96.
32. Youdim M.B.H. Brain iron. Neurochemical and behavioural aspects. NY: Taylor and Francis. 1988. 148 p.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУММАРНОЙ АКТИВНОСТИ АНТИОКСИДАНТОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ МЕКСИДОЛ®

Н.Г. КАТАЕВА[1], Е.И. КОРОТКОВА[2], О.А. ВОРОНОВА[2]
[1]ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск
[2]ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Цель исследования – определение суммарной активности антиоксидантов в сыворотке крови на фоне лечения Мексидолом®, влияние препарата на динамику неврологических проявлений заболевания, когнитивный и эмоциональный статус у пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ).

Материал и методы. Наблюдали 13 пациенток с ХИМ, получавших Мексидол® по 500 мг внутримышечно 1 раз/сут в течение 10 дней. Пациенты принимали базовую терапию, включающую препараты для достижения коррекции имеющихся у них факторов риска. В ходе исследования оценивалось состояние когнитивных функций и эмоционального состояния по нейропсихологическим тестам. Суммарную активность антиоксидантов в сыворотке крови определяли, используя метод катодной вольтамперометрии, в частности, процесс электровосстановления кислорода, на автоматизированном вольтамперометрическом анализаторе «ТА-2».

Результаты. К окончанию исследования у пациентов на фоне лечения Мексидолом® уменьшились жалобы на головные боли, головокружение, раздражительность, нарушение концентрации внимания, расстройство сна. Отмечалось достоверное улучшение показателей теста Мюнстерберга на избирательность внимания и теста на лобную дисфункцию, повысилась суммарная активность антиоксидантов в сыворотке крови.

Заключение. Анализ результатов исследования подтверждает клиническую эффективность и безопасность препарата Мексидол® у пациентов с ХИМ, что сопровождается повышением суммарной активности антиоксидантов в сыворотке крови, определяемой с помощью метода катодной вольтамперометрии.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, когнитивная дисфункция, оксидантный стресс, нейропсихологические тесты, суммарная активность антиоксидантов в сыворотке крови, катодная вольтамперометрия, Мексидол®.

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП), или хроническая ишемия мозга (ХИМ, код I67.8 по МКБ-10), приводящая к острым и хроническим формам сосудистой мозговой недостаточности, является большой социально-медицинской проблемой. Число больных с цереброваскулярными заболеваниями в настоящее время превышает 700 случаев на 100 тыс. населения. Последствием как острой, так и ХИМ становится избыточная продукция свободных радикалов, что приводит к повреждению нуклеиновых кислот и ДНК, высвобождению ионов кальция из внутриклеточных депо, что в сочетании с недостаточностью системы антиоксидантной защиты приводит к развитию оксидантного стресса. Симптомы ДЭП появляются тогда, когда патологический процесс локализуется на микроциркуляторном уровне. Именно церебральная микроциркуляторная патология отвечает за нарушение метаболических процессов и функциональной активности мозга.

В неврологическом статусе пациентов с ДЭП преобладают снижение концентрации внимания и темпа познавательной деятельности, нарушение управленческих лобных функций. Часто наблюдается коморбидность когнитивной дисфункции и эмоционально-поведенческих нарушений, что связано с корково-под-

корковым разобщением. Эти расстройства ухудшают работоспособность, снижают качество жизни как самих пациентов, так и их близких, уменьшают продолжительность жизни. Целью фармакотерапии при данной патологии должны быть стабилизация процесса, замедление темпов прогрессирования ХИМ и предотвращение трансформации когнитивных нарушений в деменцию.

К ведущим факторам риска, вызывающим когнитивную дисфункцию, относятся артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия, патология сосудов в области шеи и головы, сахарный диабет, наследственная предрасположенность, избыточная масса тела. По мере нарастания степени АГ усиливается атеросклеротическое поражение магистральных сосудов, появляются признаки церебральной атрофии, изменение белого вещества полушарий, сопровождающиеся нарастанием явлений оксидативного стресса на фоне недостаточной антиоксидантной активности.

По классификации акад. Н.Н. Яхно, недементные когнитивные расстройства разделяются на легкие и умеренные. Известно, что эти нарушения без соответствующего лечения прогрессируют и трансформируются в деменцию. Ранняя терапия антиоксидантами в настоящее время рассматривается как реальный, патогенетически обоснованный метод коррекции церебрального механизма при сосудистых церебральных расстройствах.

В комплексном лечении пациентов с ХИМ широко используются лекарственные средства, обладающие мультимодальным механизмом действия, способные обеспечить нормализацию церебральной гемодинамики, улучшить состояние микроциркуляции и нейромедиаторный обмен. Препарат Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат) в этом ряду занимает особое место: он относится к группе антигипоксантов с ноотропными, анксиолитическими свойствами, обладает антиоксидантным и мембраностабилизирующим эффектом, восстанавливает нейромедиаторный баланс.

Целью нашего исследования было определение суммарной активности антиоксидантов в сыворотке крови на фоне лечения Мексидолом®, его влияние на динамику неврологических проявлений заболевания, когнитивный и эмоциональный статус у пациентов с ХИМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проводилось исследование суммарной антиоксидантной активности сыворотки крови у 13 женщин 52–67 лет (средний возраст 61,5 года) с ХИМ I стадии. Диагноз был подтвержден клинически и методами визуализации (УЗИ сосудов, КТ или МРТ головного мозга) по наличию поражения сосудов головного мозга.

Пациентки получали инъекции Мексидола® по 500 мг внутримышечно в течение 10 дней в амбулаторных условиях. Все участницы исследования принимали базисную терапию, включающую антигипертензивные, антитромбоцитарные и антидиабетические препараты.

Использовались следующие методы исследования:

1. неврологический;
2. психометрический, включающий использование теста Мюнстерберга на восприятие и внимание, тестов на лобную дисфункцию (FAB, 1999), зрительно-моторную координацию (Trial making test) и госпитальную шкалу оценки тревоги и депрессии (HADS, 1983);
3. химический метод: суммарная активность антиоксидантов в сыворотке крови определялась с использованием метода катодной вольтамперометрии, в частности, процесс электровосстановления кислорода (ЭВ O_2) по известной методике. Снимались вольтамперограммы тока ЭВ O_2 в отсутствии (фоновая кривая) и присутствии образца сыворотки крови в электрохимической ячейке при одних и тех же условиях. Коэффициент антиоксидантной активности K, мкмоль/(л × мин) рассчитывали по формуле:

$$K = \frac{Co_2}{t} \times (1 - \frac{Ii}{Io}),$$

где Co_2 – концентрация кислорода в исходном растворе без вещества, мкмоль/л; Ii – текущее значение предельного тока ЭВ O_2, мкА; Io – значение предельного тока ЭВ O_2 в отсутствии вещества в растворе, мкА; t – время протекания процесса, мин.

Применялись параклинические методы диагностики для выявления причин энцефалопатии: ЭКГ, общий и биохимический анализы крови, анализ мочи, коагулограмма, исследование липидного спектра крови. Результаты исследования обрабатывались с помощью компьютерных программ SPSS и Statistica. Статистический анализ изменений показателей нейропсихологического тестирования проводился с помощью непараметрического метода Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На момент начала исследования пациентки жаловались на частые головные боли, несистемное головокружение, снижение концентрации внимания, повышенную раздражительность, утомляемость, тревожность и ухудшение настроения. Диагноз ХИМ был подтвержден у всех участниц методами визуализации. Фоновым заболеванием у большинства была гипертони-

ческая болезнь II стадии в сочетании с гиперхолестеринемией. Изолированный гемодинамически значимый стеноз магистральных артерий шеи наблюдался у 1 (7,7%) пациентки. Тяжелое течение АГ также было у 1 пациентки (7,7%), страдающей поликистозом почек, хронической почечной недостаточностью I ст. В единичном случае гипертоническая болезнь II ст. сочеталась с сахарным диабетом.

При оценке неврологического статуса четкой очаговой патологии со стороны нервной системы у пациенток не отмечалось. Выявлялись симптомы орального автоматизма, эмоциональная лабильность. По данным нейропсихологических тестов у обследованных пациенток со стороны когнитивной сферы в большей степени страдала избирательность внимания по тесту Мюнстерберга, в меньшей степени отмечались нарушения по тестам лобной дисфункции и зрительно-моторной координации. У 6 (46,2%) пациенток выявлен легкий тревожно-депрессивный синдром. Через 10 дней лечения препаратом Мексидол было отмечено статистические значимое улучшение результатов теста Мюнстерберга (на избирательность внимания) и теста на лобную дисфункцию (оценка концептуализации (обобщения), словарного запаса и динамического праксиса (программирования)). Отметим, что для общего количества пациенток, участвовавших в исследовании (n=13), критерий Манна–Уитни составляет величину Umu=39; для первого теста при p <0,01 значение этого критерия равно U1=34,5, для второго теста U2=26. Показатели по госпитальной шкале тревоги и депрессии в динамике составили 9 баллов. Таким образом, положительное влияние препарата было отмечено в большей степени на функцию внимания и лобную дисфункцию. Также можно отметить и косвенное положительное влияние Мексидола® на аффективную сферу.

Нежелательных побочных явлений от препарата за время наблюдения не зарегистрировано. Химический метод катодной вольтамперометрии показал увеличение суммарной активности антиоксидантов в сыворотке крови пациентов в динамике на фоне лечения Мексидолом. Результаты исследования приведены в *табл.*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая важную роль гипоксии в патогенезе ХИМ, с целью фармаконейропротекции предлагается внутримышечное использование Мексидола по 5,0 мл курсом до 10 инъекций. В проведенном исследовании применение препарата не только уменьшало выраженность клинической симптоматики, что подтверждалось нейропсихологическим тестированием, но и оказывало положительное влияние на суммарную активность антиоксидантов в сыворотке крови с использованием химического метода катодной вольтамперометрии.

Таблица. Суммарная активность антиоксидантов в сыворотке крови по отношению к электровосстановлению кислорода при лечении препаратом Мексидол®

№ ПАЦИЕНТА	ДО ЛЕЧЕНИЯ		ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ	
	K, МКМОЛЬ/(Л×МИН)	SR	K, МКМОЛЬ/(Л×МИН)	SR
1	0,57	0,07	0,62	0,03
2	0,62	0,03	0,69	0,05
3	0,49	0,03	0,61	0,04
4	0,45	0,05	0,51	0,05
5	0,95	0,05	1,13	0,05
6	0,63	0,02	0,76	0,04
7	1,01	0,05	1,13	0,05
8	0,46	0,05	0,70	0,03
9	0,38	0,05	0,67	0,05
10	0,43	0,05	0,68	0,05
11	0,44	0,04	0,63	0,03
12	0,52	0,05	0,59	0,05
13	0,46	0,06	0,49	0,04

Примечание: K – среднее значение, Sr – относительное стандартное отклонение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аврамчик О.А. Закономерности процесса электровосстановления кислорода в присутствии антиоксидантов и их применение в аналитической практике. Дис. ... канд. хим. наук. Томск, 2006. 176 с.
2. Avramchik O.A., Korotkova E.I., Plotnikov E.V., Lukina A.N., Karbainov Y.A. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2005; 37: 1149–54.
3. Акарачкова Е.С., Вершина С.В. Тревога в общей практике и ее лечение. РМЖ. Избранные лекции для семейных врачей. 2011. № 18. С. 1161–1164.
4. Блейхер В.М. Клиническая патопсихология. Руководство для врачей и клинических психологов. Под ред. В.М. Блейхер. И.В. Крук, С.Н. Боков. М.: Издательство НПО «МОДЭК», 2002. 512 с.
5. Викторов И.В. Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга. Вестник Российской академии наук. 2000. Т. 63. № 7. С. 1020–1028.
6. Воскресенская О.Н., Захарова Н.Б., Иванов М.В. Механизмы формирования хронической ишемии головного мозга при артериальной гипертензии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. № 2. С. 68–72.
7. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. № 12. С. 86–90.
8. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328 с.
9. Дамулин И.В. Особенности депрессии при неврологических заболеваниях. Фарматека. 2005. № 17. С. 25–34.
10. Захаров В.В. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2016. № 1. С. 22–30.
11. Захаров В.В., Савушкин И.Ю. Диагностика и лечение когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. РМЖ. 2011. № 2. С.108.
12. Камчатнов П.Р., Чугунов В.В. Медицинский вестник. 2010. № 6.
13. Левин О.С., Баранцевич Е.Р., Бельская Г.Н. и соавт. Эффективность комбинированного препарата вазобрал при дисциркуляторной энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрииим. С.С. Корсакова. 2014. № 10. С. 25–29.
14. Lezak M.D., Howieson D.B., Loring D.W. Neuropsychological Assessment. 4th ed. New York: Oxford University Press. 2004.
15. Международная классификация болезней (10 пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. ВОЗ. Россия. СПб.: Оверлайд, 1994. С. 61–68, 111–130.
16. Pantoni L., Pogessi A., Inzitari D. The relation between white matter lesions and cognition. Curr.opin Neurol. 2007; 20: 390–97.
17. Reitan R.M. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. PerceptMot Skills. 1958; 8: 271–76.
18. Стаховская Л.В., Гудкова В.В., Алехин А.В. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2014. С. 263–279.
19. Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаев Х.И. Результаты исследования эффективности и безопасности применения мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга. Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. 2015. № 2. С. 71–74.
20. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической практике. Неврологический журнал. 2006. № 11 (прил. 1). С. 4–13.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ НАПРЯЖЕНИЯ

Е.Н. КАЧЕТОВА
ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России

Цель исследования – оценить возможность применения препарата Мексидол® при лечении хронической головной боли напряжения (ГБН).

Материал и методы. В условиях амбулаторного приема были обследованы 16 пациентов с хронической ГБН. В ходе исследования оценивались частота эпизодов головной боли в месяц, ее интенсивность по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) боли, астенический синдром по субъективной шкале астении (MFI 20) и ВАШ астении, показатели опросника САН (самочувствие, активность, настроение).

Результаты и заключение. Исследование показало, что курс ступенчатой терапии Мексидолом® (по 2,0 мл внутримышечно в течение 10 дней с дальнейшим переходом на пероральный прием препарата по 125 мг 3 раза/сут в продолжение 1 мес) дает положительные результат в лечении хронической ГБН в виде уменьшения частоты и интенсивности головной боли, уменьшения выраженности астенических расстройств, улучшения показателей самочувствия, активности и настроения. Через 1 мес после окончания лечения данные по исследуемым показателям не возвращались к исходному уровню, что позволяет комбинировать Мексидол с другими препаратами, используемыми в лечении хронической ГБН.

Ключевые слова: хроническая головная боль напряжения, Мексидол®.

В настоящее время головная боль напряжения (ГБН) представляет собой серьезную общемедицинскую, экономическую и социальную проблему. На ее долю приходится около 80% среди всех форм первичных головных болей; в России частота встречаемости ГБН среди взрослого населения в течение года составляет около 30,8%. Хронический болевой синдром приводит к развитию астенических, коморбидных расстройств, таких как депрессия, а также сопровождается вегетативной дисфункцией. Все это в значительной степени нарушает качество жизни и работоспособность больных.

Средний возраст пациентов с ГБН составляет около 30 лет, пик ее развития приходится на возрастную группу 30–39 лет, у 10% больных боль может впервые появиться после 50 лет. Необходимо отметить, что в последние десятилетия отмечается устойчивая тенденция к омоложению хронической ГБН. Соотношение частоты ГБН у мужчин и женщин составляет 5:4 (88 и 69% соответственно).

Пациенты с головными болями обращаются к терапевтам и неврологам, которые, как правило, выставляют такие диагнозы, как «дисфункция вегетативной нервной системы», «цервикокраниалгия», «хроническая ишемия головного мозга 1 стадии», «цефалгический синдром неясного генеза», несмотря на то что в МКБ-10 ГБН представлена шифром «G44.2 Головная боль напряженного типа». В настоящее время при постановке диагноза следует руководствоваться критериями Международной классификации головных болей (3-е издание, бета-версия (МКГБ-3 бета, 2013)).

В патогенезе ГБН важную роль играет нарушение регуляции взаимоотношений артериальной и венозной церебральной гемодинамики, особенно в условиях перманентной стрессовой ситуации, ведущей к компенсаторному мышечному спазму и, как следствие, нарушению венозного оттока, способствующего развитию метаболических нарушений. В данной ситуации применяют препараты для коррекции энергетического обмена и восстановление клеточного гемостаза.

При лечении и профилактике ГБН рекомендуют использовать миорелаксанты и антидепрессанты. Перспективными и эффективными лекарственных препаратами являются антиги-

поксанты и антиоксиданты, способные предотвращать, уменьшать или ликвидировать проявления гипоксии благодаря поддержанию энергетического обмена в режиме, достаточном для сохранения структуры и функциональной активности клеток. Среди таких препаратов наибольшая эффективность отмечается у веществ, проникающих в митохондрии и служащих энергетическими субстратами (производные янтарной кислоты), а также у прямых антиоксидантов. К их числу относится оригинальный отечественный антиоксидант и антигипоксант Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат).

Цель исследования – оценить возможность применения Мексидола® в лечении хронической ГБН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В условиях амбулаторного приема были обследованы 16 пациентов с хронической ГБН – 9 женщин и 7 мужчин в возрасте 19–35 лет (средний возраст 29,18±1,13 года). Головная боль у всех участников исследования соответствовала критериям хронической ГБН. В обследование не включали пациентов, постоянно принимающих какие-либо препараты по сопутствующей соматической или другой патологии. Для достоверности оценки эффективности Мексидола® применение обезболивающих препаратов было сведено к минимуму.

При обследовании оценивалась частота эпизодов головной боли в месяц (по дневнику головной боли), а также ее интенсивность по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ, где 0 баллов – отсутствие боли, 10 баллов – нестерпимая боль). Астенический синдром измерялся по субъективной шкале астении (MFI-20) и ВАШ астении (где 0 баллов – отличное состояние, 10 баллов – чрезмерное истощение). Также использовался опросник САН (самочувствие, активность, настроение) (Доскин В.А. и соавт., 1973).

Исследование проходило в 3 этапа:

- 1-й этап – обследование до лечения;
- 2-й этап - оценка результатов после лечения проведенного по схеме: 10-дневный курс внутримышечных инъекций Мексидола® по 2 мл + 1-месячный курс перорального приема препарата по 125 мг 3 раза в день;
- 3-й этап – обследование через 1 мес после окончания курса лечения.

Полученный цифровой материал обрабатывали методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента. Статистическую обработку проводили по стандартным программам Biostat и SPSS 13.0 for Windows. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На 1-м этапе исследования средняя частота болевых эпизодов в месяц составила 17,81±0,88, с максимальным значением 27 и минимальным 15. Интенсивность боли по ВАШ составила 6,25±0,22 баллов, что соответствует критериям умеренной головной боли. Выраженность астенического синдрома по MFI 20 была 55,81±3,32 балла, по ВАШ астении – 5,93±0,37 баллов. Результаты по опроснику САН были следующими: самочувствие – 3,95±0,28 балла (неблагоприятное состояние), активность – 4,26±0,16 баллов (нормальное состояние), настроение – 4,51±0,25 баллов (норма).

На 2-м этапе исследования после проведенного курса лечения препаратом Мексидол® отмечалось снижение частоты болевых эпизодов в среднем на 3,12±0,84 ($p < 0,001$). Интенсивность боли по ВАШ снизилась в среднем на 0,62±0,22 баллов ($p < 0,05$). Также отмечалось уменьшение выраженности астении по MFI 20 на 3,68±3,07 баллов и по ВАШ астении на 1,31±0,24 баллов ($p < 0,01$). В соответствии с опросником САН было зарегистрировано повышение показателей на 0,65±0,9 баллов по трем признакам ($p < 0,05$).

Таблица. Показатели частоты болевых эпизодов, ВАШ боли, MFI 20, ВАШ астении, опросника САН на трех этапах исследования

ИССЛЕДУЕМЫЙ ПРИЗНАК	ИСХОДНЫЙ УРОВЕНЬ	ПОСЛЕ КУРСА ЛЕЧЕНИЯ МЕКСИДОЛОМ®	ЧЕРЕЗ 1 МЕС ПОСЛЕ КУРСА ЛЕЧЕНИЯ МЕКСИДОЛОМ®
Частота болевых эпизодов	17,81±0,88	14,68±0,84	15,43±0,82
ВАШ боли	6,25±0,22	5,62±0,15	5,81±0,16
MFI 20	55,81±3,32	52,12±3,075	53,06±3,08
ВАШ астении	5,93±0,37	4,62±0,24	5,06±0,31
Опросник САН: самочувствие активность настроение	 3,95±0,28 4,26±0,16 4,51±0,25	 4,60±0,24 4,92±0,16 5,42±0,23	 4,33±0,24 4,58±0,16 4,84±0,21

При сравнении результатов через 1 мес после окончания курса лечения препаратом Мексидол® наметилась тенденция к некоторому увеличению частоты и интенсивности боли, уменьшение показателей опросника САН по трем признакам. Анализируя данные 3-го и 1-го этапов, нужно отметить, что все сравниваемые характеристики не возвратились к исходному уровню, что, по-видимому, связано с остаточным действием препарата.

Сравнение результатов исследования по трем этапам представлено в *табл*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало, что курс лечения Мексидолом® (по 2,0 мл внутримышечно в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата в дозе 125 мг 3 раза в день в продолжение 1 мес) дает положительные результаты в лечении хронической ГБН в виде уменьшения частоты и интенсивности головной боли, уменьшения выраженности астенических расстройств, улучшения показателей самочувствия, активности и настроения. Через 1 мес после окончания лечения данные по исследуемым показателям не возвращались к исходному уровню, что позволяет комбинировать Мексидол® с другими препаратами, используемыми при терапии хронической ГБН. Учитывая, что нарушения гемодинамики и, как следствие, гипоксические расстройства служат одним из патофизиологических механизмов возникновения и хронизации головной боли, Мексидол® с его антигипоксантным и антиоксидантным эффектами может применяться в составе комплексной терапии хронической ГБН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю. Головные боли напряжения: клинико-психологические варианты и возможности терапии. Журнал неврологии и психиатрии. 2010. Т. 4. С. 1–4.
2. Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A. et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. Cephalalgia. 2012; 32(5): 373–381.
3. Crystal S.C., Robbins M.S. Epidemiology of tension-type headache. Current Pain Headache Rep. 2010; 14(6): 449–54.
4. Осипова В.В., Максюкова Е.В., Табеева Г.Р. Первичные головные боли у пациентов старшей возрастной группы. Российский журнал боли. 2010. № 3–4. С. 3–11.
5. Fernandez-de-la-Penas C., Cuadrado M.L., Arendt-Nielsen L. et al. Myofascial trigger points and sensitization:an updated pain model for tension-type headache. Cephalalgia. 2007; 27(5): 383–93.
6. Kropp P., Egli G., Sandor P.S. Tensiontypeheadache introduction and diagnostic criteria. Handb. Clin. Neurol. 2010; 97: 355–58.
7. Есин Р.Г., Есин О.Р., Наприенко М.В. Клинические особенности головной боли напряжения и принципы лечения. Журнал неврологии и психиатрии имени. 2010. № 9. С. 27–32.
8. Осипова В.В., Табеева Г.Р. Первичные головные боли. Практическое руководство. М.: ООО «ПАГРИ-Принт», 2007. 60 с.
9. Teshamae S.M., Sprenger T. Tension type headache in adolescence and childhood: Where Are We Now? Curr Pain Headache Rep. 2010; 14(6): 424–30.
10. Fernández-Mayoralas D.M., Fernández-de-las-Peñas C., Palacios-Ceña D. et al. Restricted neck mobility in children with chronic tension type headache: a blinded, controlled study. Headache Pain. 2010; 11(5): 399–404.
11. Марышева В.В. Антигипоксанты аминотиолового ряда. Обзоры по клинической фармакологической лекарственной терапии. 2007. Т. 5. № 1. С. 17–27.
12. Лукьянова Л.Д., Романова В.Е., Чернобаева Г.Н., Лукиных Н.В., Смирнов Л.Д. Особенности антигипоксического действия мексидола, связанные с его специфическим влиянием на энергетический обмен. Химико-фармацевтический журнал. 1990. Т. 24. № 8. С. 9–11.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ В УСЛОВИЯХ ПЕРВИЧНОГО СОСУДИСТОГО ОТДЕЛЕНИЯ

Е.Ю. КИРИЛИН, А.А. КОРОТИН, Д.Э. МЕРЗЛЯКОВ, А.А. АВДЕЙЧЕВ, С.А. ФОКИНА, Е.А. КОТОСОВА

ГБУЗ Самарской области «Сызранская центральная городская больница», г. Сызрань

Цель исследования – анализ эффективности комбинированного применения тромболитической терапии (ТЛТ) и препарата Мексидол® в лечении ишемического инсульта (ИИ).

Материал и методы. В исследование был включен 31 пациент с ИИ, госпитализированный в первые 4 ч от начала заболевания. Всем пациентам после верификации ИИ с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) головного мозга проводилась ТЛТ препаратом Актилизе® (алтеплаза) в дозе 0,9 мг/кг. Больные основной группы (n=16) получали комбинированную терапию, включающую ТЛТ и одновременно с первого дня исследования Мексидол® в дозе 200 мг внутривенно капельно 1 раз/сут в течение 10 дней. В контрольной группе (n=15) больные получали ТЛТ и терапию препаратом Мексидол® с 3-го дня от начала ИИ. Эффективность терапии оценивалась по шкале Рэнкин.

Результаты. В основной группе у 9 больных имелись значительные нарушения (4 балла по шкале Рэнкин), у 7 – умеренные (3 балла по шкале Рэнкин). В контрольной группе у 7 пациентов отмечались значительные нарушения, у 5 – умеренные нарушения, у 3 – нарушения, ведущие к ограничению повседневной активности (2 балла по шкале Рэнкин). Доля благоприятных исходов в основной группе была чуть выше, чем в контрольной.

Заключение. Мексидол® способствует регрессу острой неврологической симптоматики и нарушенных функций. Его применение оправданно в остром периоде ИИ. Препарат хорошо переносим, сочетается с ТЛТ и обусловливает ее большую эффективность.

Ключевые слова: ишемический инсульт, тромболитическая терапия, нейропротекция, Мексидол®.

Мозговой инсульт – одна из главных причин смерти и стойкой инвалидизации населения земли. Ежегодно в мире регистрируется около 10 млн, а в России примерно 450 тыс. новых случаев заболевания. В последние годы наблюдается значительный прогресс в оптимизации фармакологического лечения больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

При развитии острого ишемического инсульта (ИИ) необходимо решить две основные задачи:

- восстановление и поддержание оптимальной церебральной гемотрансфузии;
- метаболическую защиту клеток центральной нервной системы (энергопротекция).

Одним из наиболее эффективных и широко используемых фармакологических энергопротекторов в клинической практике лечения энергодефицита является препарат Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат). Ранняя энергопротекция позволяет предотвратить как тяжесть первичного ишемического повреждения нервных тканей, так и уменьшить тяжесть вторичных постишемических системных синдромов. Мексидол® – ингибитор свободно-радикальных процессов и мембранопротектор. Он подавляет перекисное окисление липидов, повышает активность супероксиддисмутазы и соотношение «липид–белок», уменьшает вязкость мембраны, увеличивает ее текучесть, модулирует активность мембраносвязанных ферментов (Ca^{2+}, независимого ФДЭ, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), что способствует их связыванию с лигандами, сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Мексидол® вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением АТФ и креатинфосфата, активацию энергосинтезирующей функции митохондрий, стабилизацию клеточных мембран. Безопасность и эффективность препа-

Таблица 1. Шкала Рэнкин

БАЛЛЫ	ИНТЕРПРЕТАЦИЯ
0	Нет неврологической симптоматики
1	Минимальная неврологическая симптоматика
2	Нарушения, ведущие к ограничению повседневной активности
3	Умеренные нарушения, ограничивающие самообслуживание больного
4	Нарушения средней степени тяжести, значительно ограничивающие самообслуживание больного
5	Больной нуждается в постоянном уходе
6	Летальный исход

рата продемонстрирована в масштабных исследованиях, проведенных в России в 2006 г.

Новые подходы к лечению ИИ включают применение современных высокоэффективных методов реперфузии вещества головного мозга в первые часы заболевания, направленных на восстановление кровотока в пораженном сосуде. Это позволяет предотвратить развитие необратимого повреждения вещества головного мозга либо уменьшить его объем, т.е. минимизировать степень остаточного неврологического дефицита.

Согласно рекомендациям Европейской инсультной организации (ESO) (класс доказательности 1, уровень А) и Американской инсультной ассоциации (ASA) (1, В), системная тромболитическая терапия (ТЛТ) с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA) служит наиболее эффективным и безопасным методом реперфузионной терапии при ИИ в первые 4,5 ч от начала развития симптоматики.

Другое наиболее интенсивно развивающееся направление медикаментозного лечения ИИ – нейропротекция, которая предполагает использование различных по химическому строению и терапевтическому действию средств метаболической защиты головного мозга: антиоксидантов, антигипоксантов, нейротрофических препаратов и средств, обладающих нейротрансмиттерными и нейромодулирующими свойствами.

Цель исследования – анализ эффективности комбинированного применения ТЛТ и препарата Мексидол® в лечении ИИ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 31 пациент с ИИ, госпитализированный в первые 4 ч от начала заболевания в неврологическое отделение для больных с ОНМК Сызранской центральной городской больницы в период 2015–2016 гг. Всем пациентам после верификации ИИ с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) головного мозга проводилась ТЛТ препаратом Актилизе® (алтеплаза) в дозе 0,9 мг/кг.

Больные были разделены на две группы, сопоставимые по клиническим проявлениям и тяжести состояния, возрасту и полу. В основной группе (n=16) больные получали комбинированную терапию, включающую ТЛТ и одновременно, с первого дня исследования, препарат Мексидол® в дозе 200 мг внутривенно капельно 1 раз/сут в течение 10 дней. В контрольной группе (n=15) больные получали ТЛТ и терапию препаратом Мексидол® с 3-го дня от начала ИИ.

Эффективность терапии оценивалась по шкале Рэнкин (*табл. 1*).

Таблица 2. Исходы ишемического инсульта в основной и контрольной группах (по шкале Рэнкин)

ИСХОДЫ (В БАЛЛАХ ПО ШКАЛЕ РЭНКИН)	ГРУППЫ	КОЛИЧЕСТВО БОЛЬНЫХ
2 балла	Основная	6
	Контрольная	4
3 балла	Основная	7
	Контрольная	6
4 балла	Основная	2
	Контрольная	3
5 балла	Основная	-
	Контрольная	-
6 баллов	Основная	1
	Контрольная	2

РЕЗУЛЬТАТЫ

В основной группе у 9 больных имелись значительные нарушения (4 балла по шкале Рэнкин), у 7 – умеренные (3 балла по шкале Рэнкин). В контрольной группе у 7 пациентов отмечались значительные нарушения, у 5 – умеренные нарушения, у 3 – нарушения, ведущие к ограничению повседневной активности (2 балла по шкале Рэнкин).

Доля благоприятных исходов в основной группе была чуть выше, чем в контрольной: в первом случае была зарегистрирована только одна смерть, во втором – две (*табл. 2*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мексидол® является активным препаратом, способствующим регрессу острой неврологической симптоматики и нарушенных функций. Его применение оправданно в остром периоде ИИ. Препарат хорошо переносим, сочетается с ТЛТ и обусловливает ее большую эффективность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарниссов Я.Р., Бодыхов М.Х., Кичук И.В., Гудкова Ю.В., Солдатенкова Т.Д., Кондрашова Т.Т., Калинина Е.В., Новичкова М.Д., Кербиков О.Б. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности Мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. Инсульт. 2006. № 18. С. 15–24.
2. Соловьев Н.А., Яснецов В.В. Экспериментально-клиническое исследование действия Мексидола при некоторой патологии. Выяснение возможной локализации и механизма действия. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Прил. 1. С. 35–39.
3. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Обзор клинических исследований препаратов этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с мозговым инсультом. Лаборатория клинической кардиологии. НИИ Физико-химической медицины ФМБА России, Москва. http://osdm.org/blog/2014/04/06/meksidol-i-drugie-sistematicheskij-anliz-primenitelno-k-insultu/

ОПЫТ НЕПРЕРЫВНОЙ ИНФУЗИИ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В ОСТРЕЙШЕМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МОЗГА

Б.Н. КИРЯКОВ, А.Ю. МАЙОРОВ
ГУЗ Саратовской области «Городская больница г. Балаково»

Цель исследования – сравнение эффективности использования Мексидола® в виде непрерывного введения дозатором в первые сутки инфаркта мозга в максимальной суточной дозе с инфузиями этого препарата в средней терапевтической дозе по стандартной схеме.

Материал и методы. Для исследования отбирались пациенты средней тяжести с ишемическим инсультом в первые 24 ч заболевания, имевшие клинические противопоказания для тромболитической терапии (ТЛТ). 46 пациентов случайным образом были распределены на 2 группы: группа I (n=23) получала терапию препаратом Мексидол® методом непрерывной инфузии, группа II – в среднетерапевтической дозе с первых суток. Сравнение проводилось по результатам тестирования по шкалам Рэнкин и NIHSS в трех осмотрах во время 10-дневного курса терапии.

Результаты и заключение. При общей оценке эффекта лечения было выявлено четкое превалирование положительных результатов при использовании непрерывного введения Мексидола® в течение первых суток терапии инфаркта мозга. Применение Мексидола® в виде непрерывной инфузии в течение первых суток инфаркта мозга улучшает клинические параметры и качество жизни пациентов, способствует уменьшению неврологического дефицита, повышению независимости больных в повседневной жизни, увеличению реабилитационного потенциала. Целесообразно включение Мексидола® в лечение этой цереброваскулярной патологии в тех случаях, когда есть противопоказания к ТЛТ, или же одновременно с ней.

Ключевые слова: инфаркт мозга, качество жизни, Мексидол®.

Одним из основных повреждающих факторов в процессе формирования очага ишемического повреждения служит свободно-радикальное окисление. Комплексное повреждающее действие ацидоза – важный компонент разворачивающихся процессов острой церебральной ишемии и развития инфаркта мозга. В настоящее время ведущим принципом интенсивной терапии при ишемическом инсульте считается предотвращение процессов вторичного повреждения мозга и создание максимально благоприятных условий для восстановления функции участков мозга в зоне ишемической полутени. Это обусловливает целесообразность применения антиоксидантной терапии при развитии инфаркта мозга.

Препарат Мексидол® поступает в ишемизированные клетки, и под его влиянием наблюдается уменьшение зоны поражения мозга при инсульте. Исходя из концепции «ишемической пенумбры», первые часы и сутки заболевания особенно важны для дальнейшего восстановления больного после инсульта. При стандартной схеме использования Мексидола® проводится инфузионная терапия 2 раза/сут с длительными перерывами, значительно превышающими период полувыведения, что, по нашему мнению, негативно сказывается на дальнейшем прогнозе у больных с перенесенным инсультом. При дозированном круглосуточном введении препарата инфузоматом достигается и поддерживается постоянная эффективная доза Мексидола® в организме больного, что уменьшает зону ишемического повреждения в головном мозге.

Цель исследования – оценка эффективности непрерывной инфузии Мексидола® в острейшем периоде инфаркта мозга.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для исследования отбирались пациенты средней тяжести (NIHSS >6 баллов и <20 баллов) обоего пола с установленным диагнозом «инфаркт мозга (ишемический инсульт)» в первые 24 ч заболевания, имевшие клинические противопоказания для тромболитической терапии (ТЛТ). В исследование не включались больные с лег-

кими формами инфаркта мозга (NIHSS <6 баллов), транзиторными ишемическими атаками (ТИА) и тяжелые пациенты (NIHSS >20 баллов) с обширным и/или мультифокальным поражением головного мозга.

46 пациентов случайным образом были распределены на 2 группы:

- группа I (n=23) получала терапию препаратом Мексидол® по схеме: раствор 5% (250 мг) внутривенно однократно в машине скорой помощи, далее по 1200 мг с помощью дозатора в течение первых суток с дальнейшим переходом (со вторых суток) на дробное введение в среднетерапевтической дозе. Применение исследуемого препарата проводилось на фоне базисной терапии;
- в группе II (n=23) проводились базисная терапия и введение Мексидола® в среднетерапевтической дозе с первых суток.

Динамическое наблюдение за состоянием пациентов осуществлялось в стационаре (госпитальный этап) до окончания терапии. Общая продолжительность терапевтического курса применения препарата Мексидол® составила 10 дней. Оценка состояния пациента производилась в ходе 3 осмотров врача:

- осмотр 1 – в день включения в исследование и в день начала терапии;
- осмотр 2 – на 2-й день от начала терапии;
- осмотр 3 – на 10-й день.

Сравнение проводилось по результатам тестирования по шкалам Рэнкин и NIHSS в трех осмотрах во время 10-дневного курса терапии.

Средний возраст пациентов в группах составлял по 64 года (от 37 до 83 лет). Группы были сопоставимы по половому составу и частоте поражения правого и левого полушарий головного мозга. Значимой корреляции динамики неврологического дефицита с гендерной составляющей и топикой поражения не было.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования показали, что снижение тяжести инсульта отмечалась в обеих группах, но была более выраженной в группе I, получавшей инфузии Мексидол® с помощью дозатора.

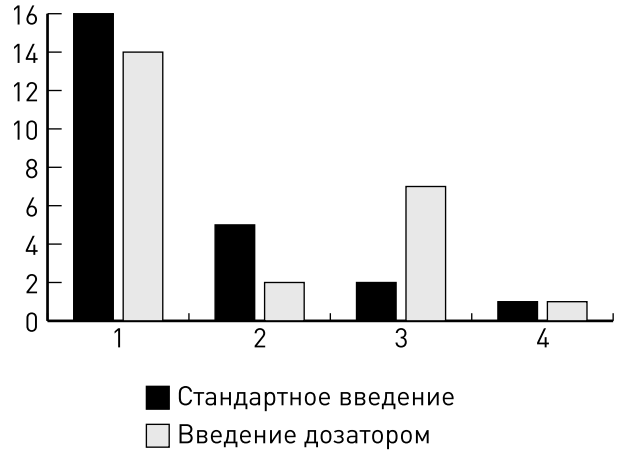
В первые сутки улучшение состояния с уменьшением или исчезновением симптомов отметили 78% пациентов при стандартном введении Мексидола® и 91% больных при непрерывном введении инфузоматом. Полное купирование симптоматики в первые сутки лечения в случае непрерывного введения Мексидола® отмечалось на 21% чаще, чем при стандартной терапии (*рис. 1*).

На 10-е сутки разрыв в этих показателях увеличился до 60%, что говорит и об отдаленных положительных эффектах введения Мексидола® дозатором (*рис. 2*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

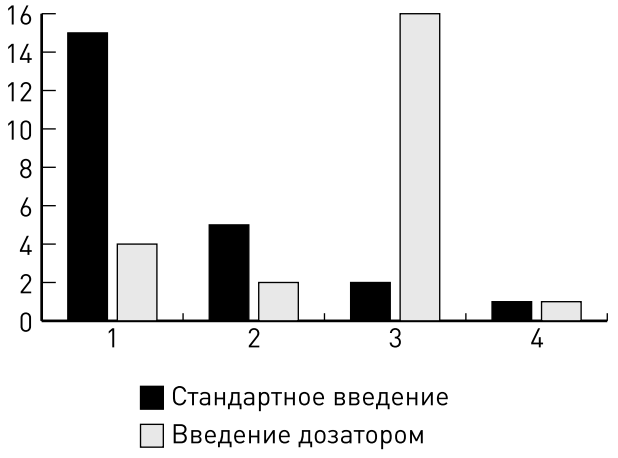
Результаты исследования свидетельствуют о достаточной клинической эффективности введения Мексидола® дозатором по сравнению со стандартной схемой при остром нарушении мозгового кровообращения и позволяют включать эту методику в арсенал медикаментозных средств, которые используются в лечении этой цереброваскулярной патологии в тех случаях, когда есть противопоказания к ТЛТ или одновре-

Рис. 1. Сравнительные результаты применения Мексидола® на первые сутки



Примечание: 1 – положительная динамика; 2 – без динамики; 3 – полное купирование симптоматики; 4 – смерть.

Рис. 2. Сравнительные результаты на 10-е сутки применения Мексидола®



Примечание: 1 – положительная динамика; 2 – без динамики; 3 – полное купирование симптоматики; 4 – смерть

менно с ней. Сочетание такого способа введения препарата с другими нейрореабилитационными технологиями позволяет улучшить как ближайший, так и долгосрочный прогноз у пациентов. Недостаточная широта охвата пациентов в исследовании связана с тем, что оно лишь начало более продолжительной работы для набора достаточного статистического материала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. М.: НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, 2012.
2. Садчиков Д.В. Мексидол в терапии критических состояний. Пособ. для врачей анастезиологов-реаниматологов. Саратов, 2004.
3. Федин А.И., Румянцева С.А. Применение антиоксиданта Мексидол у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Методические рекомендации. Москва, 2000.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® ПРИ ЛЕЧЕНИИ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПОЗДНЕГО ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА, ПРОДОЛЖАЮЩИХ ТРУДОВУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

К.В. КНЯЗЕВА
ГБУЗ «Кузнецкая межрайонная больница», г. Кузнецк

Цель исследования – изучение эффективности и переносимости препарата Мексидол® при назначении его с целью коррекции когнитивных расстройств легкой и средней степени у пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) позднего зрелого возраста, продолжающих трудовую деятельность.

Материал и методы. В ходе несравнительной наблюдательной программы с участием 40 пациентов с ХИМ 1 и 2 ст. Мексидол® назначался по схеме: раствор Мексидол® 5% (250 мг) внутримышечно 1 раз/сут в течение 10 дней, далее таблетки Мексидол® (125 мг) 3 раза/сут в продолжение 1 мес. Спустя 6 мес следовало плановое повторение этого курса. Обследование включало мини-исследование психического статуса (MMSE), тест рисования часов, тестирование по Монреальской шкале когнитивной оценки (MoCa), исследование по батарее тестов лобной дисфункции, проба Шульте.

Результаты. На фоне лечения Мексидолом® у всех пациентов наблюдалось уменьшение жалоб астенического плана, возросла работоспособность. Основная масса исследуемых отмечала уменьшение интенсивности головной боли, головокружения, также выявлялось увеличение скорости мыслительных процессов. Субъективное улучшение состояния сопровождалось достоверным улучшением результатов выполнения тестов по оценке когнитивных функций.

Заключение. Мексидол® продемонстрировал положительный эффект ноотропного спектра в виде улучшения концентрации внимания и повышения работоспособности при выполнении нейропсихологических тестов, улучшения социальной адаптации пациентов. На основании этого можно говорить о положительном его воздействии на способность к усвоению новой информации и обучаемости. На фоне лечения Мексидолом® также отмечено улучшение настроения, уменьшение эмоциональной лабильности и утомляемости.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, когнитивные нарушения, Мексидол®.

Проблема хронической ишемии мозга (ХИМ) с каждым годом приобретает все большую актуальность с учетом прогрессирующего старения населения планеты. Следует отметить, что количество пациентов с когнитивными нарушениями при этом заболевании также очень высоко.

Поскольку повышение пенсионного возраста в России уже не теория, а реальность, повышенный интерес представляет изучение терапии когнитивных расстройств у пациентов предпенсионного возраста (женщины 51–55 лет, мужчины 56–60 лет); в основной массе их беспокоят недементные когнитивные нарушения, чаще легкой или средней степени. Надо полагать, что людям старшего трудоспособного возраста порой уже трудно выполнять рабочую деятельность, осваивать новые технологии. Из-за этого им тяжело устроиться на работу с получением

достойного заработка и подчас сложно конкурировать с сотрудниками более молодого возраста. Исходя из этого, необходима ранняя диагностика, терапия и профилактика когнитивных нарушений.

Цель исследования – изучение эффективности и переносимости препарата Мексидол® при назначении его с целью коррекции когнитивных расстройств легкой и средней степени у пациентов с ХИМ позднего зрелого возраста, продолжающих трудовую деятельность.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было проведено нейропсихологическое обследование 40 пациентов с ХИМ 1 и 2 ст. В исследовании приняли участие 8 мужчин и 32 женщин.

Критериями включения в исследование были:
- возраст 51–55 лет у женщин, 56–60 лет у мужчин;
- образование среднее или высшее;
- социальная характеристика – экономически активные граждане, занятые трудовой деятельностью;
- диагноз «хроническое ишемическое поражение головного мозга», подтвержденный данными анамнеза, клинико-неврологического осмотра и нейровизуализации.

К критериям исключения относились перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения со стойким неврологическим дефицитом, значительное когнитивное снижение (сумма балов по шкале MMSE <23 баллов), выраженные поведенческие и эмоциональные расстройства, психические заболевания, исключающие возможность проведения достоверного нейропсихологического исследования, травматические, воспалительные и иные органические заболевания ЦНС, прием других нейрометаболических и антипсихотических препаратов, декомпенсация соматической патологии.

Проведена несравнительная наблюдательная программа, в ходе которой Мексидол назначался по схеме:
- раствор Мексидол® 5% (250 мг) внутримышечно 1 раз/сут в течение 10 дней,
- далее таблетки Мексидол® (125 мг) 3 раза/сут в продолжение 1 мес.

Спустя 6 мес следовало плановое повторение этого курса.

Обследование включало мини-исследование психического статуса (MMSE), тест рисования часов, тестирование по Монреальской шкале когнитивной оценки (MoCa), исследование по батарее тестов лобной дисфункции, проба Шульте.

Инструментальное обследование включало ЭКГ, осмотр глазного дна, ультразвуковую допплерографию магистральных артерий головы. Эти исследования проводились однократно до начала терапии. Состояние пациентов оценивалось посредством нейропсихологического опросника с применением указанных шкал. Оценка когнитивных функций проводилась несколько раз: до начала исследования, через 6 нед лечения (после 1 курса), спустя 6 мес от начала терапии и по завершении повторного курса терапии.

Результаты были обработаны статистически методами вариационной статистики с использованием программы SPSS 17.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основным показанием к назначению Мексидола® служило наличие жалоб на снижение памяти, подтвержденное данными нейропсихологического тестирования. Наряду со снижением памяти больные отмечали головные боли диффузного характера, эпизодическое головокружение, повышенную утомляемость, раздражительность и нарушение сна.

На фоне лечения Мексидолом® у всех пациентов исследуемой группы наблюдалось уменьшение жалоб астенического плана, возросла работоспособность. Основная масса исследуемых отмечала уменьшение интенсивности головной боли, головокружения, также выявлялось увеличение скорости мыслительных процессов. Субъективное улучшение состояния сопровождалось достоверным улучшением результатов выполнения тестов по оценке когнитивных функций. При выполнении тестов на основании опросника MMSE оказалось, что их положительная динамика приобрела достоверный характер по сравнению с исходными показате-

Таблица 1. Динамика результатов теста MMSE на фоне лечения Мексидолом®

РЕЗУЛЬТАТ MMSE (БАЛЛЫ)	КОЛИЧЕСТВО СЛУЧАЕВ ДО ЛЕЧЕНИЯ	КОЛИЧЕСТВО СЛУЧАЕВ ПОСЛЕ ПЕРВОГО КУРСА ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕКСИДОЛА® (ЧЕРЕЗ 6–7 НЕД ТЕРАПИИ)	КОЛИЧЕСТВО СЛУЧАЕВ ПОСЛЕ ВТОРОГО КУРСА ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕКСИДОЛА® (СПУСТЯ 6 МЕС)
24–27	40	35	28
28–30	0	5 (12,5%)	12 (30%)
Всего	40 (100%)	40 (100%)	40 (100%)

Таблица 2. Динамика результатов теста МоСа на фоне терапии Мексидолом®

РЕЗУЛЬТАТ МОСА (БАЛЛЫ)	КОЛИЧЕСТВО СЛУЧАЕВ ДО ЛЕЧЕНИЯ	КОЛИЧЕСТВО СЛУЧАЕВ ПОСЛЕ ПЕРВОГО КУРСА ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕКСИДОЛА® (ЧЕРЕЗ 6–7 НЕД ТЕРАПИИ)	КОЛИЧЕСТВО СЛУЧАЕВ ПОСЛЕ ВТОРОГО КУРСА ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕКСИДОЛА® (СПУСТЯ 6 МЕС)
20–25	7	4	1
25–26	18	13	9
26–30	15	23	30
Всего	40	40	40

лями (p <0,05) на 6–7-й неделе от начала терапии. С другой стороны, более высокие показатели суммарного балла по MMSE были зарегистрированы после окончания повторного курса терапии (*табл. 1*).

Ни у одного больного не было зарегистрировано ухудшение результатов выполнения тестов в процессе терапии.

Как видно из *табл. 2*, положительная динамика в ходе исследования была отмечена и при выполнении тестов МоСа.

Одновременно наблюдалось улучшение выполнения тестов «батарея лобной дисфункции» (на 22% после второго курса терапии); среднее значение выполнения теста рисования часов увеличилось с 7,5 до 8,5 баллов.

При анализе выполнения пробы Шульте было отмечено улучшение ее результатов: уменьшилось время, затрачиваемое на выполнение пробы (на 7,2%), одновременно повысилась скорость реакции.

На фоне лечения Мексидолом® наблюдалось улучшение в эмоциональной сфере: улучшение настроения, уменьшение тревожности, утомляемости.

Кроме того, по мнению как пациентов, так и наблюдавшего исследователя, Мексидол® характеризуется хорошей переносимостью. Ни у одного из больных в ходе лечения не было зарегистрировано значительных нежелательных побочных эффектов, потребовавших изменения терапевтической дозы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мексидол® в несравнительной наблюдательной программе продемонстрировал положительный эффект ноотропного спектра в виде улучшения концентрации внимания и повышения работоспособности при выполнении нейропсихологических тестов, улучшения социальной адаптации пациентов. На основании этого можно говорить о положительном его воздействии на способность к усвоению новой информации и обучаемости. На фоне лечения Мексидолом® также отмечено улучшение настроения, уменьшение эмоциональной лабильности и утомляемости.

Следует отметить, что выраженного влияния препарата на когнитивные функции в течение первого курса терапии отмечено не было, хотя у части больных имелось улучшение показателей. Значительные отличия по выполнению нейропсихологических тестов регистрировались после повторного курса терапии, что мотивирует нас проводить неоднократные курсы лечения Мексидолом® для пролонгирования и усиления положительных эффектов.

Таким образом, применение Мексидола® достоверно улучшает когнитивные функции у пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями. Благодаря ему мы имеем возможность улучшить качество жизни пациентов и сохранить их работоспособность, удовлетворительное здоровье и активность в годы, проведенные на пенсии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артемьев Д.В., Захаров В.В., Левин О.С., Преображенская И.С. Старение и нейродегенеративные расстройства: когнитивные и двигательные нарушения в пожилом возрасте. М., 2005.
2. Боголепова А.Н. Роль нейропсихологических исследований у больных, перенесших ишемический инсульт (обзор). Журнал неврологии и психиатрии. 2005. Т. 13. № 2. С. 72–75.
3. Гусев Е.И.,Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 160 с.
4. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. М., 2013. 320 с.
5. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Диагностика деменции. Методические рекомендации. М., 2004.

6. Левин О.С., Голубева Л.В. Когнитивные расстройства: гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты. Concilium Medicum. 2006. Т. 8. № 2. С. 106–112.
7. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М., 2014. С. 161–174.
8. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные расстройства в пожилом возрасте. Неврологический журнал. 2004. Т. 9. № 1. С. 4–8.
9. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической практике. Неврологический журнал. 2006. № 1. С. 4–12.
10. Нейропсихологические тесты и шкалы. Сборник под ред. Е.М.Кашиной. М., 2015.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® НА КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА, АФФЕКТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И АСТЕНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Ю.А. КНЯЗЬКИНА
ГБУЗ «Городская поликлиника», г. Пенза

Цель исследования – оценить динамику выраженности аффективных, когнитивных нарушений и астенического синдрома на ранних стадиях болезнью Паркинсона (БП) при добавлении к стандартной противопаркинсонической терапии антиоксиданта Мексидола® в виде ступенчатой терапии.

Материал и методы. Обследовано 60 больных БП в среднем возрасте 54,5±1,6 года со стадией заболевания 1,0–2,0 по шкале Хен–Яра. Мексидол® назначали на фоне базисной противопаркинсоничекой терапии в виде 5% раствора в дозе 5 мл внутримышечно в течение 10 дней ежедневно с последующим переходом на пероральный прием по 1 таб. (125 мг) 3 раза/сут в течение месяца. Степень выраженности астенического синдрома определяли по Шкале астенического состояния (ШАС) и Шкале субъективной оценки астении MFI-20. Когнитивные функции оценивали с помощью Монреальской шкалы когнитивной оценки (MoCA) и краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), аффективные расстройства – по шкале депрессии Бека и шкале самооценки тревоги Цунга.

Результаты. После проведенного лечения у пациентов с БП выявлена положительная динамика показателей астении, тревоги, депрессии, когнитивных нарушений. На фоне лечения препаратом уменьшились головные боли, головокружение, улучшились память, двигательная активность и общий психологический фон. В результате исследования получено клиническое подтверждение фармакотерапевтической эффективности курса ступенчатого применения Мексидола® на фоне базисной терапии при лечении ранних стадий БП.

Заключение. Мексидол® положительно влияет на астенический синдром, когнитивные и аффективные нарушения у пациентов с БП I–II стадии по Хен–Яру. Обладая хорошей переносимостью, он может применяться в комплексной патогенетической терапии в виде курсового амбулаторного лечения на ранних стадиях течения заболевания для повышения общего жизненного тонуса и качества жизни больных БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, шкала астенического состояния, шкала MFI-20, шкала MMSE, шкала MoCA, шкала депрессии Бека, шкала самооценки тревоги Цунга, Мексидол®.

Болезнь Паркинсона (БП) – одна из распространенных форм неврологических расстройств у пожилых людей, характеризующаяся дегенерацией нигростриарных нейронов и нарушением функции базальных ганглиев. При начальных проявлениях БП большое значение наряду с двигательными расстройствами имеют немоторные нарушения, в том числе аффективные и когнитивные. Некоторые из них, дебютируя раньше двигательных нарушений, оказывают отрицательное влияние на качество жизни пациентов.

Ведущими клиническими симптомами БП выступают олигобрадикинезия, мышечная ригидность и тремор. К немоторным клиническим признакам болезни относятся астения, депрессия, деменция и расстройства сна. Астенический синдром, по данным ряда исследований, встречается у трети таких больных. Немоторные симптомы оказывают существенное отрицательное влияние на качество жизни пациентов с БП.

При БП отмечается снижение активности антиоксидантной системы, что нарушает хрупкое

равновесие между прооксидантными и антиоксидантными процессами. Наиболее подвержена генерации свободных радикалов черная субстанция мозга, так как в ней в процессе метаболизма дофамина и его аутоокисления образуется перекись водорода. Кроме того, для нейронов черной субстанции характерно повышенное содержание ионов железа, служащих катализатором окислительных процессов, и низкое содержание по сравнению с другими областями мозга глутатиона, обладающего антиоксидантными свойствами.

Концепция относительно роли оксидантного стресса в патохимических механизмах нейронального повреждения при БП определяет один из путей ее патогенетической терапии антиоксидантами. «Золотым» стандартом лечения БП считаются препараты леводопы. Патогенетически оправданна комбинация леводопы с ингибиторами периферической L-дофа-декарбоксилазы (L-ДДК) или бенсеразидом. Однако для этих препаратов характерны ограниченная возможность длительного применения и множество побочных эффектов (тахикардия, нарушение ритма сердца, дискинезии, ухудшение когнитивных функций и др.). При длительном применении дофаминсодержащие препараты оказывают токсическое влияние на дофаминергические нейроны, вызывая образование свободных радикалов. К тому же при БП механизмы повреждения могут быть связаны с оксидативным стрессом для клеток, возникающим при дефектах метаболизма дофамина. Это связано с появлением в клетках и межклеточном пространстве таких побочных продуктов, как гидроксильные радикалы, перекись водорода, супероксидные анионы. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) приводит к разрушению мембран клеток и запускает процессы их гибели, преимущественно через механизмы апоптоза, реже некроза. Процессы гибели клеток могут идти также в связи с непосредственным воздействием токсинов на рецепторную систему нервных клеток, нарушением ограничения поступления кальция в клетку и эксайтотоксического воздействия.

Исходя из вышесказанного, применение в лечебной практике антиоксидантов, особенно в рамках комбинированной терапии, является патогенетически обоснованным.

Препаратом выбора в предлагаемом исследовании стал Мексидол® (МНН – этилметилоксипиридина сукцинат), применяемый в медицинской практике в качестве средства лечения острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения, вегетососудистой дистонии, дисциркуляторной энцефалопатии, неврозоподобных и невротических расстройств с проявлениями тревоги, страха, эмоций, алкогольной абстиненции, а также при различных заболеваниях, сопровождающихся расстройствами памяти и нарушением умственной работоспособности.

Мексидол® обладает стрессопротекторным, антиамнестическим, гиполипидемическим, антиоксидантным, антигипоксическим, противосудорожным, мембраностабилизирующим, ноотропным, транквилизирующим, селективным анксиолитическим действием, которое не сопровождается седацией и миорелаксацией.

Для Мексидола® характерен оригинальный механизм действия: его принципиальное отличие от фармакодинамики традиционных нейропсихотропных препаратов заключается в отсутствии специфического связывания с известными рецепторами. Мексидол® является ингибитором свободно-радикальных процессов, перекисного окисления липидов, активирует супероксиддисмутазу, оказывает влияние на физико-химические свойства мембраны, повышает содержание полярных фракций липидов (фосфотидилсерина и фосфотидилинозита и др.) в мембране, уменьшает отношение «холестерин–фосфолипиды», снижает вязкость липидного слоя и увеличивает текучесть мембраны, активирует энергосинтезирующие функции митохондрий и улучшает энергетический обмен в клетке и, таким образом, защищает аппарат клеток и структуру их мембран. Вызываемое Мексидолом® изменение функциональной активности биологической мембраны приводит к конформационным изменениям белковых макромолекул синаптических мембран, вследствие чего препарат оказывает модулирующее влияние на активность мембраносвязанных ферментов, ионных каналов и рецепторных комплексов, в частности бензодиазепиновый, ГАМК, ацетилхолиновый, усиливая их способность к связыванию с лигандами, повышая активность нейромедиаторов и активацию синаптических процессов. Мексидол® обладает выраженным анксиолитическим действием, способностью устранять тревогу, страх, напряжение, беспокойство. Препарат способен выраженно улучшать процессы обучения и памяти и оказывает отчетливое антиамнестическое действие, устраняя нарушения памяти, вызванные различными воздействиями. Механизм позитивного влияния Мексидола® на когнитивные функции связан с его мембранопротекторным и антиоксидантным действием.

Таким образом, механизм действия Мексидола® определяют прежде всего его антиоксидантные свойства, способность стабилизировать биомембраны клеток, активировать энергосинтезирующие функции митохондрий, модулировать работу рецепторных комплексов и прохождение ионных токов, усиливать связывание эндогенных веществ, улучшать синаптическую передачу и взаимосвязь структур мозга. Благодаря такому механизму действия, препарат оказывает влияние на ключевые базисные звенья патогенеза различных заболеваний, имеет большой спектр эффектов,

чрезвычайно малые побочные проявления и низкую токсичность, обладает способностью потенцировать действие других веществ центрального действия, в особенности тех, которые реализуют свое действие как прямые агонисты рецепторов.

Цель настоящего исследования – оценить динамику выраженности аффективных, когнитивных нарушений и астенического синдрома на ранних стадиях БП с помощью добавления к стандартной противопаркинсонической терапии антиоксиданта Мексидола® в виде ступенчатой терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 60 больных БП (36 мужчины, 24 женщины) в возрасте 47–64 года (средний возраст 54,5±1,6 года) со стадией заболевания 1,0–2,0 (по шкале Хен–Яра). Средняя длительность болезни составляла 3,02±1,3 года. 39 больных страдали дрожательно-ригидной формой БП, 21 – акинетико-ригидной.

Основной терапией в 16 случаях была дофаминсодержащая терапия (Мадопар®, Наком®), в 34 случаях – агонисты дофаминовых рецепторов (Мирапекс®), в 10 – амантадин-сульфат (ПК-Мерц). Клиническое неврологическое обследование включало установление диагноза БП в соответствии с критериями неврологического общества Великобритании (UK Brain Bank) и критериями A. Hughes и соавт. Стадию заболевания устанавливали по шкале Хен–Яра.

Степень выраженности астенического синдрома определяли по Шкале астенического состояния (ШАС) и Шкале субъективной оценки астении MFI-20. Когнитивные функции оценивали с помощью Монреальской шкалы когнитивной оценки (MoCA) и краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), аффективные расстройства – по шкале депрессии Бека и шкале самооценки тревоги Цунга.

Мексидол® назначали на фоне базисной противопаркинсоничекой терапии в виде 5% раствора в дозе 5 мл внутримышечно в течение 10 дней ежедневно, с последующим переходом на пероральный прием по 1 таб. (125 мг) 3 раза/сут в течение месяца.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На фоне проведенного комплексного лечения с добавлением Мексидола® все пациенты отметили улучшение общего состояния, хорошую переносимость препарата.

До начала терапии Мексидолом® в структуре жалоб у обследованных пациентов преобладали жалобы на повышенную утомляемость (100%), чувство постоянной усталости (88,3%), общую слабость (80%), у большинства отмечалось снижение работоспособности (73,3%) и концентрации внимания (75%), ухудшение памяти (55%), трудности в усвоении новой информации (46,7%). Кроме того, были выявлены жалобы на снижение фона настроения (73,3%), снижение самооценки (56,7%), снижение аппетита (55%), нарушения сна (65%), головные боли, соответствующие критериям головных болей напряжения (53,3%), головокружение (43,3%). На фоне проведенного лечения выраженность жалоб уменьшилась (*табл. 1*).

По шкале астенического состояния (ШАС) были выделены 3 подгруппы пациентов со слабой, уме-

Таблица 1. Динамика выраженности жалоб у пациентов с болезнью Паркинсона до и после лечения Мексидолом®

ЖАЛОБЫ	ПРОЦЕНТ ПАЦИЕНТОВ	
	ДО ЛЕЧЕНИЯ	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ
Утомляемость	100	40
Чувство постоянной усталости	88,3	43,3
Общая слабость	80	46,7
Снижение концентрации внимания	75	30
Снижение работоспособности	73,3	30
Снижение фона настроения	73,3	30
Нарушения сна	65	43,3
Ухудшение памяти	55	35
Снижение самооценки	56,7	35
Снижение аппетита	55	40
Головные боли	53,3	36,7
Трудности усвоения новой информации	46,7	30
Головокружение	43,3	26,7

Таблица 2. Динамика показателей шкалы астенического состояния (ШАС) до и после лечения Мексидолом®

ПОКАЗАТЕЛИ ШАС	ДО ЛЕЧЕНИЯ	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ
Средний балл	89,1±13,9	49,9±13,5
Доли пациентов с астенией разной выраженности		
Слабая астения	26,7%	65%
Умеренная астения	53,3%	21,7%
Выраженная астения	20%	13,3%

Таблица 3. Динамика показателей шкалы MFI-20 до и после лечения Мексидолом®

ПОКАЗАТЕЛИ ШКАЛЫ MFI–20	ДО ЛЕЧЕНИЯ, БАЛЛЫ	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ, БАЛЛЫ
Суммарный балл	69,2±11	29,35±7,92
Общая астения	13,4±4,4	5,4±2,35
Физическая астения	13,75±4,7	6,25±1,81
Психическая астения	13,45±4,6	6,1±2,3
Активность	12,4±4,5	8,0±1,76
Снижение мотивации	13,6±4,2	6,9±1,95

ренно выраженной и выраженной астенией. Перед началом исследования (средний балл по шкале ШАС составил 89,1±13,9) слабая астения (средний балл 71,75±2,9) была выявлена у 16 (26,7%) пациентов, умеренная (86,8±7,9) – у 32 (53,3%) больных, выраженная астения (108±4,4) – у 12 (20%) пациентов. Через 40 дней лечения средний балл по шкале ШАС составил 49,9±13,5, что свидетельствует об отсутствии астении. У 39 (65%) пациентов симптомов астении не было выявлено вовсе (средний балл 42±5,9), слабая астения (55±2,2) была отмечена у 13 (21,7%) пациентов, умеренная (77,3±0,9) – у 8 (13,3%) (*табл. 2*).

Суммарный балл по результатам шкалы субъективной оценки астении MFI-20 у пациентов до начала лечения составлял 69,2±11. После завершения ступенчатой терапии Мексидолом® (инъекции + дальнейший пероральный прием) показатели были ниже: 29,35±7,92 баллов. Это говорит о положительном влиянии препарата на выраженность астенического синдрома.

При оценке выраженности астенических расстройств до лечения по шкале MFI-20 у всех пациентов наблюдался повышенный уровень общей, физической и психической астении, снижение активности и мотивации. Динамика нейропсихологического статуса по субтестам шкалы представлена в *табл. 3*.

По сравнению с исходным уровнем у пациентов снизился уровень общей, физической и психической астенизации, повысилась активность и мотивация. Пациенты предъявляли жалобы на снижение памяти по сравнению с прошлым, проблемы с концентрацией внимания и усвоением нового материала, ухудшение умственной работоспособности, повышенную утомляемость при умственной работе, трудности подбора слов при разговоре, выражении собственных мыслей, нарушения воспроизведения текущей информации, на тяжесть или ощущение пустоты в голове.

Нейропсихологический статус больных оценивался по шкале MMSE и MoCA-тесту до и после курса терапии. У пациентов преобладали умеренные когнитивные расстройства в 70% случаев (42 человека), деменции выявлено не было.

Проведение курса ступенчатой терапии Мексидолом® в течение 40 дней способствовало субъективному улучшению памяти. По исследуемым шкалам у пациентов отмечалась положительная динамика: суммарный балл по MMSE при повторном исследовании увеличился на 9%, по MoCA – на 7%. Наилучший эффект отмечался при менее выраженных когнитивных нарушениях (*табл. 4*).

Тревога и депрессия часто сопровождают БП. Депрессия не только ухудшает качество жизни, но и отрицательно влияет на динамику неврологической симптоматики и общее течение заболевания.

Перед началом исследования пациенты предъявляли жалобы на отсутствие чувства радости в 100% случаев, пониженный фон настроения – в 80%, плаксивость – в 70%, тревожные пере-

Таблица 4. Распределение пациентов с болезнью Паркинсона по результатам шкал MMSE и MoCA до и после лечения Мексидолом®

	ДО ЛЕЧЕНИЯ	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ
MMSE		
24–27 баллов – умеренные когнитивные расстройства (УКР)	42 (70%)	35 (58,3%)
28–30 баллов – норма	18 (30%)	25 (41,7%)
MoCA		
24–26 баллов – УКР	44 (73,3%)	38 (63,3%)
≥26 баллов – норма	16 (26,7%)	22 (36,7%)

Таблица 5. Динамика психоэмоциональных функций у пациентов с болезнью Паркинсона до и после лечения Мексидолом®

ПОКАЗАТЕЛИ ШКАЛ	ДО ЛЕЧЕНИЯ, БАЛЛЫ	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ, БАЛЛЫ
Шкала депрессии Бека	13,8±0,46	9,66±0,37
Шкала самооценки тревоги Цунга	73±2,45	47±5,55

живания – в 70% случаев. По шкале депрессии Бека средний показатель в начале исследования составил 13,8±0,46 баллов, что свидетельствовало о наличии преимущественно легкой депрессии. У 11 больных (18,3%) наблюдалась умеренная депрессия (18,5±0,25 баллов), у 7 (11,7%) – отсутствие депрессивных симптомов (8 баллов). По шкале самооценки тревоги Цунга у 55 (91,7%) пациентов был выявлен высокий уровень тревожности (73±2,45 баллов). Лишь у 5 человек (8,3%) отмечался средний уровень тревожности (58±1,15 баллов).

Курсовое лечение Мексидолом® оказало позитивное влияние на эмоциональный статус больных БП (*табл. 5*). В частности, наблюдалось значительное уменьшение выраженности тревожности по шкале Цунга (до 47±5,55 баллов) и некоторое снижение выраженности депрессии по шкале Бека (до 9,66±0,37 баллов) после окончания терапии Мексидолом. После курса лечения у пациентов уменьшились или исчезли суточные колебания настроения, регрессировали идеи самообвинения, повысился уровень работоспособности, формировались реальные планы на будущее.

Добавим, что Мексидол® отличался хорошей переносимостью. Среди негативных явлений, возможно, имевших связь с применением препарата, у 3 пациентов было отмечено легкое головокружение непосредственно после инъекций. При приеме таблеток Мексидола® (125 мг) нежелательных явлений со стороны ЖКТ и других систем выявлено не было. Все пациенты полностью прошли курс лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При применении Мексидола® выявлена положительная динамика показателей астении, тревоги, депрессии, когнитивных нарушений. На фоне лечения препаратом уменьшились головные боли, головокружение, улучшились память, двигательная активность и общий психологический фон. В результате исследования получено клиническое подтверждение фармакотерапевтической эффективности курса ступенчатого применения Мексидола® на фоне базисной терапии при лечении ранних стадий БП.

В настоящей работе показано, что препарат Мексидол® – эффективное и безопасное средство, положительно влияющее на астенический синдром, когнитивные и аффективные нарушения у пациентов с БП I–II стадии по Хен–Яру. Обладая хорошей переносимостью, он может применяться в комплексной патогенетической терапии в виде курсового амбулаторного лечения на ранних стадиях течения заболевания для повышения общего жизненного тонуса и качества жизни больных БП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Катунина Е.А., Малыхина Е.А., Кузнецов Н.В., Авакян Г.Н., Гусев Е.И., Неробкова Л.Н., Воронина Т.А., Барской И.В. Антиоксиданты в комплексной терапии болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии. 2006. № 9. С. 22–28.
2. Щукин И.А., Лебедева А.В., Чубыкин В.И., Сороколетов С.М., Солдатов М.А. Астения у пациентов с хроническими неврологическими заболеваниями. Клиницист. 2013. № 2. С. 64–71.
3. Воронина Т. А. Антиоксидант мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. Психофармакология и биологическая наркология. 2001. Т. 1. № 1. С. 2–12.
4. Богданов Р.Р., Борисова С.Ю., Котов С.В. Когнитивные и аффективные расстройства на ранних стадиях болезни Паркинсона. Альманах клинической медицины. 2015. № 39. С. 90–96.
5. Жукова И.А., Жукова Н.Г., Алифирова В.М., Гашилова Ф.Ф. Когнитивные расстройства и качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. Материалы V Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии». 2008. № 5-1. С. 145–149.
6. Мексидол в лечении астенических расстройств. Методическое руководство. М., 2003.
7. Воронина Т.А., Авакян Г.Н., Попова О.А. Катунина Е.В., Неробкова Л.Н., Капица И.Г. Особенности противопаркинсонического действия Мексидола в эксперименте при моделировании Паркинсонического синдрома и в клинике у пациентов болезнью Паркинсона. Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2006. № 2.

МЕКСИДОЛ® В КАЧЕСТВЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ У ЖЕНЩИН

С.А. КОЛОМЫТЦЕВА
ФБУЗ «Волгоградский медико-клинический центр» Федерального медико-биологического агентства России

Цель исследования – изучение эффективности препарата Мексидол® в качестве средства дополнительной терапии первичной головной боли (ГБ) у женщин.

Материал и методы. В исследование были включены 100 женщин в возрасте от 18 до 59 лет с первичными ГБ: 58 из них страдали головной болью напряжения (ГБН), 42 – мигренью. Группы женщин с ГБН и мигренью были разделены на две равные подгруппы, одна из которых получала стандартное лечение, а другая – стандартное лечение и дополнительно Мексидол® в таблетках в дозе 125 мг 3 раза/сут в течение 2 мес.

Результаты. Как при ГБН, так и мигрени включение в комплексную терапию пероральной формы Мексидола® приводило к значительному увеличению доли пациенток с существенным улучшением показателей индекса HIT-6 по сравнению с контрольными подгруппами.

Заключение. Из полученных результатов исследования следует, что Мексидол® при добавлении в комплексное лечение первичных цефалгий помогает пациенткам быстрее восстановить свою повседневную активность.

Ключевые слова: головная боль напряжения, мигрень, Мексидол®.

По данным различных эпидемиологических исследований, головная боль (ГБ) наблюдается у 80% трудоспособного населения европейских стран. Известно более 160 различных заболеваний, которые могут проявляться выраженным цефалгическим синдромом. Важным шагом для уточнения формы ГБ стало введение стандартизированных диагностических критериев Международного общества головной боли – International Headache Society (IHS) Classification в 1988 и 2004 г. Разработанные диагностические критерии позволили оптимизировать по этой проблеме клинические исследования и лечебно-диагностическую работу.

В 2013 г. был опубликован новый, третий, переработанный вариант Международной классификации головной боли – МКГБ-III, бета-версия. Этот вариант был подготовлен Международной комиссией по классификации головной боли, которая функционирует под эгидой Международного общества головной боли с 2004 г. под председательством проф. Й. Олесена (Дания). Диагноз первичной формы ГБ предполагает, что анамнез, физикальный и неврологический осмотр, дополнительные методы исследования не выявляют органической причины, т.е. исключают симптоматический характер ГБ.

Головную боль напряжения (ГБН) считают самой частой формой первичных цефалгий. Заболевание начинается в любом возрасте. Распространенность ГБН в течение жизни (life prevalence) в общей популяции, по данным различных исследований, варьирует от 30 до 78%. В среднем возрастной дебют ГБН приходится на 20–30 лет, а пик заболеваемости – на 20–39 лет.

Большая распространенность первичных цефалгий (в среднем 42% взрослых всего мира страдают хронической ГБН, 11% – мигренью и 3% – хронической ежедневной ГБ), постоянная тенденция к росту заболеваемости среди лиц молодого трудоспособного возраста, а также снижение качества жизни пациентов имеют серьезные социально-экономические последствия и определяют актуальность проблемы первичных ГБ. Четкие данные о распространенности того или иного вида первичной цефалгии у женщин в зависимости от возраста отсутствуют, но на основании имеющихся исследований можно сделать вывод, что на мигрень чаще жалуются женщины репродуктивного возраста.

В большинстве случаев ГБН и мигрени сопутствуют коморбидные нарушения: депрессия и другие эмоциональные нарушения, вегетативные расстройства (панические расстройства и др.),

нарушение сна. Все это может способствовать хронизации ГБ.

Такие фармакологические эффекты препарата Мексидол®, как антиоксидантный и антигипоксантный, нейропротекторный, ноотропный, транквилизирующий, анксиолитический и вегетонормализующий, позволяют рассматривать его как патогенетически обоснованное средство в комплексной терапии различных типов хронических болевых синдромов. Существенное преимущество Мексидола® – малая токсичность и большая терапевтическая широта. В клинических исследованиях по применению препарата в терапии различных типов ГБ была установлена его эффективность при первичных и вторичных цефалгиях. Также отмечена эффективность Мексидола® в качестве средства для профилактического лечения и коррекции сопутствующих мигрени расстройств. Было установлено, что препарат обладает анксиолитическими и транквилизирующими свойствами, способностью нормализовать соматовегетативные и астеноневротические нарушения и активировать деятельность антиноцицептивных систем, что обусловлено патогенетической направленностью его действия при мигрени.

Целью нашего исследования была оценка эффективности препарата Мексидол® в качестве средства дополнительной терапии первичной ГБ у женщин.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование были включены 100 женщин в возрасте от 18 до 59 лет с первичными ГБ: 58 из них страдали ГБН, 42 – мигренью. Критериями включения в исследование были:

- уточненный диагноз первичной цефалгии (мигрень или хроническая ГБН);
- отсутствие приема антидепрессантов в течение последних 6 мес;
- согласие на участие в исследовании.

К критериям исключения относились тяжелая соматическая патология (гипертоническая болезнь III–IV стадии, заболевания сердца с хронической сердечной недостаточностью, гемодинамически значимый атеросклероз артерий, сахарный диабет, заболевания почек с хронической почечной недостаточностью, хроническая обструктивная болезнь легких, анемия, системные заболевания), органическое поражение ЦНС, выраженные когнитивные нарушения.

Во всех группах были проведены следующие обследования:

- общеклиническое обследование больных с целью диагностики сопутствующей патологии (общие анализы крови, мочи, исследование глюкозы крови, ЭКГ, при необходимости консультации терапевта, эндокринолога);
- осмотр гинеколога, включавший изучение особенностей телосложения, индекса массы тела (ИМТ), состояния молочных желез, гинекологического статуса;
- МРТ головного мозга и дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с целью исключения органического поражения ЦНС;
- расчет до и после лечения индекса HIT-6.

Группа женщин с ГБН была разделена на две равные подгруппы, одна из которых получала стандартное лечение (тизанидин в таблетках по 2 мг 3 раза/сут и габапентин в капсулах по 300 мг 3 раза/сут в течение 2 мес), а другая – стандартное лечение и дополнительно Мексидол® в таблетках в дозе 125 мг 3 раза/сут в течение 2 мес.

Группа женщин с мигренью также была разделена на две равные подгруппы, одна из которых получала стандартное лечение (дигидроэргокриптин в таблетках по 4 мг 3 раза/сут и пропранолол по 40 мг 3 раза/сут в течение 2 мес), а другая – стандартное лечение и дополнительно препарат Мексидол® в таблетках по 125 мг 3 раза/сут в течение 2 мес. В течение этого времени все пациентки вели дневник ГБ, дневник сопутствующих симптомов. До и после лечения рассчитывался индекс влияния ГБ HIT-6.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе женщин с ГБН, в подгруппе со стандартным лечением индекс HIT-6 уменьшился на 16–25 баллов у 20,69% пациенток, на 11–15 баллов – у 51,72 %, на 6–10 баллов – у 17,25%, на ⩽5 баллов – у 10,34%. В группе женщин с ГБН, в подгруппе с дополнительным применением Мексидола® индекс HIT-6 уменьшился на 16–20 баллов у 44,83% пациенток, на 11–15 баллов – у 27,59%, на 6–10 баллов – у 17,24% женщин, на ⩽5 баллов – у 10,34%.

В группе женщин с мигренью, в подгруппе со стандартным лечением индекс HIT-6 уменьшился на 16–25 баллов у 19,04% пациенток, на 11–15 баллов – у 38,10 %, на 6–10 баллов – у 28,57%, на ⩽5 баллов – у 14,29%. В группе женщин с мигренью, в подгруппе с дополнительным применением Мексидола® индекс HIT-6 уменьшился на 16–25 баллов у 33,33% пациенток, на 11–15 баллов – у 42,86 %, на 6–10 баллов – у 14,29%, на ⩽5 баллов – у 9,52%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из полученных результатов следует, что Мексидол® при добавлении в комплексное лечение первичных цефалгий помогает пациенткам быстрее восстановить свою повседневную активность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Leonardi M., Steiner T.J., Scher A.T., Lipton R.B. The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO; Classification of Functioning Disability and health (ICF). J Headache Pain. 2005; 6: 429–40.
2. Барулин А.Е., Курушина О.В., Калинченко Б.М., Черноволенко Е.П. Хроническая боль и депрессия. Лекарственный вестник. 2016. Т. 10. № 1. С. 3–10.
3. Вейн А.М., Данилов А.Б., Колосова О.А., Вознесенская Т.Г., Левин Я.И., Фокин И.В. и соавт. Мигрень: динамика психофизиологического паттерна. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000. № 12. С. 13–21.
4. Данилов Ал.Б., Глембоцкая Г.Т., Козуб О.В. Фармакоэкономические аспекты мигрени. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. № 4. С. 79–82, 1129–1133.
5. Курушина О.В., Барулин А.Е., Друшлякова А.А. Мигрень: терапия от простого к сложному. Справочник фельдшера и акушерки. 2016. № 8. С. 16–20.
6. Медведева Л.А., Авакян Г.Н., Загорулько О.И., Гнездилов А.В. Возможности повышения эффективности лечения различных типов головных болей. Журнал неврологии и психиатрии. 2010. № 5. С. 87–89.
7. Осипова В.В. Мигрень: клинико-психофизиологический анализ, качество жизни, коморбидность, терапевтические подходы. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003. 250 с.
8. Осипова В., Табеева Г. Хроническая мигрень: клиническая характеристика, принципы диагностики и терапии. Врач. 2007. № 5. С. 24–27.
9. Подымова И.Г. Влияние болевых установок на клиническое течение и прогноз лечения хронической головной боли напряжения у женщин. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. С. 5–7.
10. Табеева Г.Р. Практический подход к ведению больных с мигренью. РМЖ. 2008. Т. 16. № 17. С. 1129.
11. Шток В.Н. Некоторые замечания по поводу переработанного варианта Международной классификации головной боли (МКГБ-III, бета-версия, 2013). Журнал неврологии и психиатрии. 2014. № 2. С. 87–90.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ РЕЧИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В ПЕРИОДЕ РАННЕЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

О.В. КОРОТАЕВА, Н.Е. ЕРМАЧЕНКО
МБУЗ «Краснодарская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», первичное сосудистое отделение

Цель работы – оценка влияния лекарственного препарата Мексидол® на процесс восстановления речи, искаженной или нарушенной после перенесенной мозговой катастрофы в ранний восстановительный период ишемического инсульта.

Материал и методы. В исследовании приняли участие находившиеся на стационарном лечении 50 пациентов 40–80 лет с ишемическим инсультом в остром периоде, с шестью видами афазий легкой, умеренной и средне-грубой степени. Все больные были разделены на две группы. Испытуемой (I) группе вводили внутривенно капельно по 5 мл (250 мг) 5% раствора Мексидола®, разведенного в 0,9 % растворе натрия хлорида, 2 раза/сут. Курс лечения составил от 8 до 14 дней. Контрольная (II) группа получала комплексное базисное лечение, в процессе которого проводилась медикаментозная терапия другим средством из группы антиоксидантов. Реабилитация больным проводилась по принципу мультидисциплинарного подхода и осуществлялась всем по мере выраженности их дефекта.

Результаты и заключение. Полученные результаты экспериментального исследования позволяют сделать вывод о том, что применение Мексидола® ведет к увеличению эффективности нейрореабилитации в целом, сокращению ее сроков, а также более продуктивному участию пациента в работе над речевым дефектом в частности. Следовательно, применение данного препарата в остром периоде заболевания достоверно подтверждает лучшее восстановление речевой функции в сравнении с контрольной группой больных.

Ключевые слова: ишемический инсульт, афазия, мультидисциплинарная реабилитация, Мексидол®.

Инсульт – одно из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. Во всем мире ежегодно происходит 6 млн инсультов, из них свыше 450 тыс. – в России. В течение первого месяца умирает около 25%, а к концу года с момента заболевания – еще около 25% пациентов. К труду могут возвратиться не более 15% больных, остальные остаются инвалидами и до конца жизни нуждаются в медико-социальной поддержке. Численность этой категории превышает 1 млн чел.

Основными и ведущими симптомами последствий инсульта служат параличи и парезы, второе место занимают нарушения речи (примерно 30–40% от общего числа больных), проявляющиеся в форме афазий и дизартрий, которые нередко сочетаются с патологией других высших психических функций (различными видами агнозий и апраксий), нарушениями глотания, двигательными и психическими расстройствами (Шкловский В.М., 2003; Rofes L. et al., 2013). При нарушениях высших психических функций (ВПФ) в значительной мере затрудняется контакт с больными, когда они попадают в стационарные отделения больниц. Инсульт оказывает негативное психосоциальное воздействие на больного, резко изменяя стиль жизни и нормальный контроль над окружающей средой. В этих условиях большое значение приобретают знания врачами особенностей поведения и восприятия больных с нарушением ВПФ, к которым относятся невозможность или ограничение речевого обще-

ния, ухудшение навыков невербальной коммуникации, социально-бытовая некомпетентность, ограничение самостоятельного передвижения и, наконец, неверие в возможность возвращения к труду. Все это приводит к появлению депрессии, тяжелых невротических состояний, суицидальных мыслей и к целому ряду других психических расстройств, которые и становятся причиной социальной депривации.

Одной из важной составляющей в комплексе лечебно-восстановительных мероприятий в периоде ранней реабилитации служит восстановительное обучение, состоящее из различных нейропсихологических, дефектологических и социально-педагогических методик и практик, направленных на преодоление афазий, дизартрий (в том числе апраксий и агнозий), а также на восстановление голоса и глотания.

Кроме восстановительного обучения (индивидуальная и групповая логотерапия, система психолого-коррекционного воздействия), эффективность нейрореабилитации обеспечивается комплексом других мер, включающим медикаментозное лечение, ЛФК, массаж, физиотерапию, социально-трудовую и социально-бытовую реабилитацию, психотерапию (в том числе семейную).

Медикаментозное лечение проводится в соответствии с алгоритмами и клиническими рекомендациями по лечению ишемического инсульта, восстановлению неврологического дефицита. **Целью нашей работы** стала оценка влияния лекарственного препарата Мексидол® на процесс восстановления речи, искаженной или нарушенной после перенесенной мозговой катастрофы в ранний восстановительный период ишемического инсульта.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Базой экспериментального исследования послужило первичное сосудистое отделение Краснодарской городской клинической больницы скорой медицинской помощи. В испытании приняли участие находившиеся на стационарном лечении 50 пациентов (34 женщины и 16 мужчин) 40–80 лет (средний возраст 60 лет) с ишемическим инсультом в остром периоде, имеющие образование от средне-специального до высшего, среднего и высокого преморбида. Исследование проводилось в индивидуальном порядке и на добровольной основе. Критериями включения были острые нарушения мозгового кровообращения, речевые нарушения по типу афазии как следствие локального поражения головного мозга. Лица, у которых наблюдались какие-либо противопоказания к применению Мексидола®, были исключены из исследования.

Все пациенты были разделены на две группы. Испытуемой (I) группе вводили внутривенно капельно по 5 мл (250 мг) 5% раствора Мексидола®, разведенного в 0,9% растворе натрия хлорида, 2 раза в день. Курс лечения составил от 8 до 14 дней. Контрольная (II) группа получала комплексное базисное лечение, в процессе которого проводилась медикаментозная терапия другим средством из группы антиоксидантов. Реабилитация больным проводилась по принципу мультидисциплинарного подхода и осуществлялась всем по мере выраженности их дефекта.

Для объективизации тяжести состояния, выраженности очагового неврологического дефицита и оценки динамики клинических показателей использовали балльную шкалу NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) при поступлении больного в отделение. У всех пациентов полученные данные соответствовали средней степени выраженности неврологического дефицита (от 3 до 10 баллов). В исследовании принимали участие пациенты с шестью видами афазий (*табл. 1*) легкой, умеренной и средне-грубой степенью выраженности речевого дефекта, а также с трудностями в эмоционально-личностной сфере. Из исследования исключались пациенты с афазией грубой степени выраженности речевого дефекта, грубыми интеллектуально-мнестическими нарушениями, грубой аспонтанностью и с психоорганическим синдромом. Диагностика и коррекционные занятия проводились с первого дня госпитализации.

Афазия – это системное нарушение речи, которое возникает при локальных поражениях коры доминантного полушария головного мозга (у правшей – левого и соответственно правого – у левшей). Она характеризуется нарушениями

Таблица 1. Показатели количественного отношения пациентов по различным видам афазии и полу

ВИДЫ АФАЗИИ	ВСЕГО, ЧЕЛ.	МУЖЧИНЫ	ЖЕНЩИНЫ
Сенсомоторная афазия (СМА)	10 (20%)	3 (30%)	7 (70%)
Комплексная моторная афазия (КМА)	19 (38%)	6 (31,6%)	13 (68,4%)
Сенсорная афазия (СА)	14 (28%)	4 (28,6%)	10 (71,4%)
Динамическая афазия (ДА)	2 (4%)	2 (4%)	0 (0%)
Амнестическая афазия (АА)	4 (8%)	1 (25%)	3 (75%)
Семантическая афазия (СемА)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)

разных языковых модальностей (экспрессивная и импрессивная речь, чтение и письмо), охватывает разные уровни организации речи (фонетику, лексику, грамматику, семантику), влияет на ее связи с другими психическими процессами и приводит к дезинтеграции всей психической сферы человека, нарушая прежде всего коммуникативную функцию речи.

Клинические картины афазий неоднородны. Различия между ними обусловлены прежде всего локализацией очага поражения. Существуют так называемые речевые зоны мозга: задние отделы нижней лобной извилины, средние и задние отделы верхней височной извилины, нижняя теменная область (область, граничащая с отделами передней центральной извилины, отвечающими за движения гортани, губ и языка), а также зона, расположенная на стыке теменной, височной и затылочной областей левого доминантного полушария головного мозга (Лурия А.Р., 1947, 1969, 2002).

Для оценки когнитивных функций применялись стандартизированное нейропсихологическое обследование по системе А.Р. Лурия, Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МоСА-тест), а также шкала оценки когнитивного статуса MMSE (Mini-mental State Examination). Для оценки эмоционально-личностной сферы использовались метод клинической беседы, опросник САН (самочувствие, активность, настроение) и РНЖ (рисунок несуществующего животного).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нейродефектологическая реабилитация больных велась по трем направлениям: первое – определение когнитивного дефицита, диагностики и коррекции вида афазии и степени выраженности речевого дефекта; второе – работа с эмоционально-личностной сферой, третье – работа с родственниками и/или близкими пациентов.

В процессе занятий происходило постепенное формирование навыков оценки и контроля: от механического принятия и выполнения пациентом строго заданной, развернутой инструкции нейродефектолога к постепенному переходу к совместному, а затем самостоятельному воспроизведению им программы деятельности, ее реализации и самоконтролю за результатами. При средне-грубой степени выраженности речевого дефекта акцент делался на совместную работу с близкими и родственниками.

На первом этапе работа велась совместно с логопедом-дефектологом, а затем пациенту предлагалось продолжить решение задачи в одиночку. Чем тяжелее пациент, тем более подробной и четкой была инструкция и обсуждение всех этапов работы. Оптимальным приемом для развития произвольной саморегуляции являлись предлагаемые на всех этапах развернутые инструкции, подразумевающие постепенное формирование у пациента мотивационного поведения и регулярной тренировки. В дальнейшем он начинал применять усвоенный алгоритм в повседневной жизни, а уже затем овладевал умением самостоятельно выстраивать и регулировать собственную деятельность.

Побудительной силой произвольного действия являлось принятое решение, оно направлено на достижение цели, с неизбежным сопоставлением желаемого результата с достигнутым – оценкой, контролем. Начало коррекционной работы требовало достаточно твердой позиции специалиста, что способствует восприятию, закреплению и автоматизации алгоритма занятия.

Нейродефектологическая реабилитация рассматривалась нами как система многофакторных воздействий, направленных, с одной стороны, на больного с целью формирования мотивационных установок для достижения психологической адаптации к болезни; с другой стороны, направленных на микросоциум больного с целью создания социально-бытовой среды, приспосабливающей больного к новым, ограниченным у некоторых человек, условиям жизни.

В остром периоде заболевания нашим пациентам крайне трудно принять себя таким, каким

Таблица 2. Показатели распределения количества пациентов по испытуемым группам

ВИДЫ АФАЗИИ	I ГРУППА		II ГРУППА	
	МУЖЧИНЫ	ЖЕНЩИНЫ	МУЖЧИНЫ	ЖЕНЩИНЫ
	8 (16%)	17 (34%)	8 (16%)	17 (34%)
Сенсомоторная (смешанная) афазия (СМА)	1	4	2	3
Комплексная (афферентно-эфферентного типа) моторная афазия (КМА)	3	6	3	7
Сенсорная (акустико-гностическая) афазия (СА)	2	5	2	5
Динамическая афазия (ДА)	1	0	1	0
Акустико-мнестическая афазия (АМА)	1	1	0	2
Семантическая афазия (СемА)	0	1	0	0

стал, в результате болезни; возникают трудности принятия нарушенных двигательных, речевых и когнитивных функций, самопринятия. Многие пациенты отказывались верить, что многое невозможно вернуть назад, что некоторые функции организма останутся с дефектами; и самое ранимое для многих оказалось осознание длительности эффективной реабилитации – до полутора лет! Нарушение когнитивных функций также в значительной степени снижали мотивационные возможности, а вследствие этого – снижение коммуникативной активности.

В *табл. 2* представлена картина соотношения пациентов по группам в зависимости от нозологии и пола в процентном соотношении от общего числа.

При первичном нейродефектологическом диагностировании пациентам предлагались инструменты для формирования последующей мотивационной установки, с помощью которой они могли адаптироваться в условиях микро- и макросреды. Часть больных легко шла на контакт со специалистом, внимательно выслушивала предлагаемые инструкции, вникала в подробности эксперимента и охотно повторяла задания. Во время нейрокоррекции эти пациенты смело применяли на практике полученные навыки и извлекали все положительное, даже в незначительном количестве. Другие больные спокойно отнеслись как к диагностическому этапу, так и к коррекционному, воспринимали как определенную необходимость в их комплексном лечении. И только несколько человек из всего числа исследуемых с трудом преодолевали детальное прорабатывание проблем и дефектов, имеющихся наряду с основным заболеванием. Программа индивидуальной реабилитации составлялась после первичной диагностики и рассчитывалась на все дни госпитализации. В среднем это составляло от 9 до 17 дней в зависимости от тяжести состояния и наличия совокупности соматической патологии.

Несмотря на возникшие негативные реакции со стороны некоторых пациентов, мы все же смогли нейтрализовать их излишнюю эмоциональность и категоричность в отношении к клиническому эксперименту. В этом случае психологическая помощь была направлена прежде всего на осознание новой социальной роли. Далее была продолжена логопедическая коррекционная работа; ее динамика отражена в *табл. 3.*

Ведение пациентов с речевыми нарушениями периоде ранней реабилитации имеет свою специфику. Для эффективной логопедической коррекции все работы были разбиты по нескольким видам речевой деятельности:

- понимание;
- называние;
- повторение;
- спонтанная речь;
- чтение;
- письмо.

Независимо от конкретной формы речевого расстройства на начальном этапе работы ставится задача налаживания контакта с больным. Для этого используется метод беседы на различные близкие пациенту темы.

При работе с родственниками использовалось информирование и консультирование в «Школе инсульта», организованной силами специалистов отделения. Родственникам, принимающих непосредственное участие в восстановительном лечении, предоставлялась информация об особенностях когнитивных нарушений больного, эмоционального состояния, реакций личности на заболевание; о необходимой помощи больному со стороны родственников по восстановлению нарушенных двигательных и когнитивных функций в зависимости от выраженности клинических нарушений больного, локализации очага поражения. Работа была направлена на создание оптимистичной лечебной и жизненной перспективы.

За время проведения клинического исследования 7 (14%) человек поступили повторно для прохождения динамического обследования и лечения. С четырьмя из них (8%) при первой госпитализации удалось продуктивно достичь контакта, сформировать у них позитивную лечебную перспективу и соответственно минимизировать риск возникновения повторной мозговой катастрофы, ухода от действительности, негативных

Таблица 3. Показатели динамики эффективности коррекционной работы в зависимости от вида афазии

ВИДЫ АФАЗИИ	ВСЕГО, ЧЕЛ.	ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАБОТЫ ПАЦИЕНТОВ	
		I ГРУППА	II ГРУППА
Смешанная сенсомоторная афазия (СМА)	10 (20%)	8	2
Комплексная моторная афазия (КМА)	19 (38%)	15	4
Сенсорная афазия (СА)	14 (28%)	9	5
Динамическая афазия (ДА)	2 (4%)	2	0
Амнестическая афазия (АА)	4 (8%)	3	1
Семантическая афазия (СемА)	1 (2%)	1	0

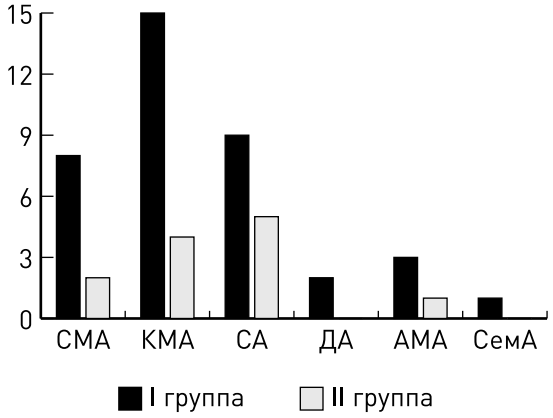
реакций. Трое (6%) больных остались нейтральными к нашим рекомендациям и только частично ими воспользовались, что не принесло должного эффекта и упрощения жизни после госпитализации. У них нейрокоррекцию пришлось начать с нуля.

Все табличные данные динамики эффективности влияния Мексидола® на восстановление речи были обработаны статистически. Изучена зависимость Y (I группа) от X (II группа). На этапе спецификации была выбрана парная линейная регрессия. Оценены ее параметры методом наименьших квадратов. Статистическая значимость уравнения проверена с помощью коэффициента детерминации и критерия Фишера. Установлено, что в исследуемой ситуации 73,07% общей вариабельности Y объясняется изменением X. Установлено также, что параметры модели статистически незначимы. Возможна экономическая интерпретация параметров модели: увеличение X на 1 ед. изм. приводит к увеличению Y в среднем на 0,335 ед. изм. Полученные оценки уравнения регрессии позволяют использовать его для прогноза. При x=7 Y будет находиться в пределах от -1,43 до 5,88 ед. изм. и с вероятностью 95% не выйдет за эти пределы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение Мексидола® с первого дня госпитального этапа пациентам с ишемическим инсультом приводит к достоверному ускорению регресса неврологического дефицита и увеличению эффективности коррекционной работы при различных видах речевых нарушений (*рис.*). Медикаментозная помощь в данном случае содействует ускорению преодоления трудностей когнитивных нарушенных функций, адаптации больного в окружающей среде, предотвращению повторного инсульта. Профилактическая работа по поводу адаптации к микро- и макросреде способствует созданию позитивной лечебной и жизненной перспективы у больных, повышению собственной ответственности больного за исход лечения, а у некоторых больных – мыслям о возвращении в профессию.

Рис. Распределение количества пациентов с положительной динамикой коррекционной работы с применением препарата Мексидол® и без него



ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова . 2003. № 8. С. 4–9.
2. Ермакова Н.Г. Психологическая коррекция самоотношения у больных с когнитивными нарушениями после инсульта. Известия РГПУ им. А.И. Герцена. 2014. № 167. С. 90–104.
3. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики. Под ред. Н.В.Верещагина, М.А. Пирадова, З.А. Суслиной. М., 2002. 208 с.
4. Костенко Е.В. Медико-социальные аспекты реабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт. Уральский медицинский журнал. 2012. № 13. С. 23–27.
5. Логопедическая диагностика и реабилитация расстройств речи, голоса и глотания при повреждениях головного мозга в остром периоде. Клинические рекомендации. Под ред. Т.В. Ахутиной, Ю.В. Микадзе. М., 2014. 36 с.
6. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М.: Изд. МГУ, 1973. 362 с.
7. Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Вторичная профилактика ишемического инсульта; международные рекомендации и клиническая практика. Неврологический журнал. 2014. № 2. С. 4–11.
8. Суслина З.А., Пирадов М.А., Домашенко М.А. Инсульт: оценка проблемы (15 лет спустя). Журнал неврологии и психиатрии им.С.С. Корсакова. 2014. Т. 114. № 11. С. 5–14.
9. Шкловский В.М., Визель Т.Г. Восстановление речевой функции у больных с разными формами афазии. М.: «Ассоциация дефектологов», 2000. 96 с.
10. Barton J. Stroke and Rehabilitation: Psychological Perspectives. In: Oxford Handbook of Rehabilitation Psychology (Oxford Library of Psychology). Kennedy P. (Ed.), N.Y. Oxf. Univ. press. 2012. P. 235–248.
11. Elliot T.R., Rath J.F. Rehabilitation Psychology. In: Oxford Handbook of Counseling Psychology. Altmaier E.M., Hansen J.C (Ed.). N.Y. Oxf. Univ. Press. 2012. P. 679–702.

ОЦЕНКА РОЛИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В ПРОФИЛАКТИКЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ НАРКОЗЕ В ПЕРИОПЕРАЦИОНОМ ПЕРИОДЕ

М.Н. КРАСИЛЬНИКОВ
МБУ «Центральная городская больница № 7» г. Екатеринбурга

Цели исследования – выявить частоту встречаемости и особенности клинического течения различных нейрокогнитивных и психоэмоциональных изменений у пациентов после выполнения плановых оперативных вмешательств на органах брюшной полости и малого таза, а также оценить эффективность церебропротекции препаратом Мексидол® у взрослых после оперативного лечения в условиях современной сбалансированной мультимодальной анестезии.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 137 пациентов после выполнения плановых оперативных вмешательств на органах брюшной полости и малого таза среднего возраста 38±7,5 лет. Пациенты были рандомизированы на 3 группы: контрольную (без церебропротекции, n=45), группу исследования (с церебропротекцией Мексидолом®, n=46) и группу, получавшую плацебо (физиологический раствор; n=46).

Результаты. При применении современной сбалансированной мультимодальной анестезии в послеоперационном периоде снижение уровня высших психофизиологических функций развилось у всех групп исследованных пациентов. Анализ результатов исследования на 1-е, 7-е сутки и после операции показал, что в исследуемой группе, применявшей Мексидол®, скорость и качество восстановления высших когнитивных функций по шкалам MMSE, IMCT, FAB и MoCA были значимо выше, чем в группе контроля (p <0,05).

Заключение. Использование в комплексе интенсивной терапии препарата Мексидол® в целях профилактики послеоперационной когнитивной дисфункции позволяет не только сохранить, но и достоверно повысить уровень когнитивных способностей, особенно сложных, связанных с аналитико-синтетической мыслительной деятельностью.

Ключевые слова: общая анестезия, послеоперационная когнитивная дисфункция, Мексидол®.

Развитие послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) – одно из распространенных осложнений проведения общей анестезии при обширных и длительных операциях у взрослых пациентов. Когнитивные нарушения у пациентов в послеоперационном периоде увеличивают риск смерти, длительность пребывания в стационаре, сроки и стоимость лечения, осложняют процесс реабилитации, приводят к снижению функциональной независимости, т.е. являются важной проблемой послеоперационного периода.

По данным литературы, частота развития послеоперационной когнитивной дисфункции в раннем послеоперационном периоде может достигать 40% с сохранением у части пациентов в течение 3 мес. Несмотря на значительное количество современных исследований в этой области, до настоящего времени формирование и клинические проявления когнитивных нарушений у пациентов в послеоперационном периоде остаются малоизученными.

Высокая распространенность когнитивных нарушений, сопутствующих общей анестезии, определяет важность проведения комплексной клинической и нейропсихической диагностики у отдельных групп пациентов, а также их профилактику.

Цели исследования:

- выявить частоту встречаемости и особенности клинического течения различных нейрокогнитивных и психоэмоциональных изменений у

пациентов после выполнения плановых оперативных вмешательств на органах брюшной полости и малого таза;
- оценить эффективность церебропротекции препаратом Мексидол® у взрослых после оперативного лечения в условиях современной сбалансированной мультимодальной анестезии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе МБУ «Центральная городская больница № 7» г. Екатеринбурга выполнено проспективное наблюдательное простое слепое клиническое плацебо-контролируемое исследование, в которое были включены пациенты после выполнения плановых оперативных вмешательств (лапароскопическими и лапаротомными доступами) на органах брюшной полости и малого таза, в том числе после холецистэктомий, герниопластик, экстирпаций и ампутаций матки, метропластик.

Критериями включениями в исследование были возраст от 20 до 60 лет, класс по шкале ASA I–II, степень риска по МНОАР II–III (2,5–4 балла), предстоящее выполнение плановых оперативных вмешательств на органах брюшной полости и малого таза.

Критериями исключения были органическая патология головного мозга, употребление психоактивных веществ в анамнезе, наличие психических заболеваний в анамнезе.

На основании критериев включения и исключения в исследовании приняли участие 137 пациентов среднего возраста 38±7,5 лет.

Анестезиологическое пособие у всех групп пациентов было представлено современной сбалансированной мультимодальной анестезией на основе следующей тактики: премедикация – кеторолак по 30 мг внутримышечно; вводный наркоз – гипнотик пропофол по 1,5–2 мг/кг + анальгетик фентанил по 2,5–3 мкг/кг; поддержание общей анестезии – ИВЛ (дыхательный объем 6 мл/кг, минутная вентиляция 6–8 л, FiO2 40%, положительное давление конца выдоха (ПДКВ) 5–8 см вод.ст.) + эндотрахеальный наркоз севофлюраном в концентрации 2,5–3 об.% (с поддержанием постоянной минимальной альвеолярной концентрации 1,4–1,6) + анальгезия фентанилом по 3–5 мкг/кг/ч + миоплегия рокуронием по 0,6 мг/кг/ч. Последующая послеоперационная анальгезия проводилась кеторолаком в дозе 30 мг 3 раза/сут внутримышечно.

Среднее время всех оперативных вмешательств составило 1,6±0,5 ч.

В ближайшем послеоперационном периоде всем пациентам проводилась вспомогательная ИВЛ с последующим лечением и наблюдением в условиях РАО. Анестезия и операция, а также ранний послеоперационный период у всех больных протекали гладко.

Пациенты были рандомизированы на 3 группы: контрольную (без церебропротекции, n=45), группу исследования (с церебропротекцией Мексидолом®, n=46) и группу, получавшую плацебо (в качестве плацебо использовался физиологический раствор, имеющий сходный с Мексидолом® цвет и аналогичный объем ампулы 5 мл; n=46).

Для оценки адекватности анестезии и исключения влияния различных видов гипоксии на состояние когнитивных функций у больных всех групп было проведено исследование показателей, характеризующих состояние гемодинамики, кислородного режима, внутренней среды организма. В результате анализа было определено, что во время операции и раннего послеоперационного периода гемодинамика, показатели кислородного транспорта и основные биохимические параметры больных всех групп оставалась в пределах референтных значений.

Схема назначения Мексидола® была следующей: внутривенно капельно (со скоростью 40–60 капель/мин) по 250 мг 3 раза/сут (в разведении с изотоническим раствором натрия хлорида). Продолжительность назначения составила 7 дней. Инфузии Мексидола® проводились с момента перевода в РАО.

Всем больным была выполнена оценка нейропсихологического статуса в до- и послеоперационном периоде с использованием международных валидизированных скрининговых тестов и оценочных шкал Mini Mental State Examination (MMSE), Information-Memory-Concentration Test (IMCT), Frontal Assessment Battery (FAB), Montreal Cognitive Assessment (MoCA).

Результаты исследования были обработаны методом вариационной статистики с учетом критерия Стьюдента. Для описательной статистики применяли программы Microsoft Excel и Statistica for Windows. Для описания средних величин использовали среднюю ± ошибку средней (X±т), а также 95% доверительный интервал. Для оценки достоверности отличий сравниваемых средних величин применяли непараметрические критерии Вилкоксона, Манна–Уитни. Нулевой считали гипотезу о равенстве средних. Также применяли корреляционный анализ по Пирсону.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Тестирование проводили накануне операции, в первые сутки после операции и спустя 7 дней после нее.

Результаты исследований когнитивных функций у больных всех групп в предоперационном периоде не выявили достоверных отличий и были отнесены согласно критериальным оценкам к среднему интеллектуальному уровню (*табл.*).

Таблица. Результаты оценки когнитивных функций пациентов на различных этапах исследования

ТЕСТ	РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕСТИРОВАНИЯ (В БАЛЛАХ)								
	КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА (БЕЗ ЦЕРЕБРОПРОТЕКЦИИ)			ГРУППА ИССЛЕДОВАНИЯ (С ЦЕРЕБРОПРОТЕКЦИЕЙ МЕКСИДОЛОМ®)			ГРУППА ПЛАЦЕБО		
	Накануне операции	На 1-е сутки после операции	На 7-е сутки после операции	Накануне операции	На 1-е сутки после операции	На 7-е сутки после операции	Накануне операции	На 1-е сутки после операции	На 7-е сутки после операции
Mini Mental State Examination (MMSE)	29,3±0,4	22,3±0,8	27,2±0,5	29,2±0,3	25,1±0,6	29,0±0,5	29,4±0,3	22,8±0,8	27,5±0,6
Information-Memory-Concentration Test (IMCT)	35,3±0,8	27,3±1,1	33,8±0,6	35,6±0,6	32,4±1,2	35,3±0,5	35,5±0,7	27,6±0,9	34,0±0,8
Frontal Assessment Battery (FAB)	17,3±0,3	14,6±0,4	16,6±0,3	17,3±0,2	16,6±0,4	17,0±0,3	17,2±0,3	14,8±0,5	16,5±0,4
Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	28,1±0,6	24,1±0,4	26,8±0,5	27,9±0,5	26,6±0,3	27,6±0,4	27,8±0,6	24,3±0,5	26,9±0,4

Примечание: отличие от исходного показателя достоверно с вероятностью $p < 0,05$.

В профилактике ПОКД важную роль играют следующие ключевые принципы: выявление пациентов с высоким риском развития ПОКД, выполнение интраоперационной профилактики (в том числе путем применения современных ингаляционных анестетиков), а также своевременная ранняя терапия когнитивных нарушений.

При применении современной сбалансированной мультимодальной анестезии в послеоперационном периоде снижение уровня высших психофизиологических функций развилось у всех групп исследованных пациентов.

Анализ результатов нашего тестирования на первые и на седьмые сутки после операции показывает значимую разницу между контрольной и исследуемой группой в скорости и качестве восстановления высших когнитивных функций ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе нашего исследования данные убедительно свидетельствуют, что использование в комплексе интенсивной терапии препарата Мексидол® в целях профилактики ПОКД позволяет не только сохранить, но и достоверно повысить уровень когнитивных способностей, особенно сложных, связанных с аналитико-синтетической мыслительной деятельностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Steinmetz J., Christensen K.B., Lund T., Lohse N., Rasmussen L.S.; ISPOCD Group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. Anesthesiology. 2009; 110(3): 548–55.
2. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. Dtsch Arztebl Int. 2014; 111(8): 119–25.
3. Большедворов Р.В., Кичин В.В., Федоров С.А., Лихванцев В.В. Эпидемиология послеоперационных когнитивных расстройств. Анестезия и реанимация. 2009. № 3. С. 20–23.
4. Canet J., Raeder J., Rasmussen L.S. et al. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. Acta Anesth. Scand. 2003; 47(10): 1204–10.

5. Neuman S., Stygall J., Hurani C. et al. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. Anesthesiology. 2007; 106(3): 572–90.
6. Rasmussen L.S., Jonson T., Knipers H.M. et al. Does anesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anesthesia in 438 elderly patients. Acta Anesth. Scand. 2003; 47(9): 1188–94.
7. Шнайдер Н.А., Салмина А.Б. Когнитивные нарушения у пациентов молодого возраста после операций в условиях общей анестезии. Международный неврологический журнал. 2006. № 2.
8. Monk T. Older surgical patients at greater risk for developing cognitive problems. HealthNewsDigest.com, 2008.
9. Bittner E.A., Yue Y., Xie F. Brief review: anesthesia neurotoxicity in the elderly, cognitive dysfunction and Alzheimer's disease. Can. J. Anaesth. 2011; 50(2): 216–23.
10. Fodale V., Santaria L.B., Schifilliti D., Mandel P.K. Anestetics and postoperative cognitive dysfunction: a pathological mechanism mimicking Alzheimer's disease. Anesthesia. 2010; 65(4): 388–95.
11. Исаев С.В., Лихванцев В.В., Кичин В.В. Влияние периоперационных факторов и выбора метода анестезии на частоту когнитивных расстройств в послеоперационном периоде. Труды IX съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. Иркутск. 2004. С. 113–114.
12. Ибрагимов Н.Ю., Лебединский К.М., Микиртумов Б.Е. и соавт. Факторы риска нарушения когнитивных функций в послеоперационном периоде у пожилых пациентов. Общая реанимация. 2008. Т. 4. № 4. С. 21–25.
13. Соловьева Л.А. Послеоперационные нарушения сознания у гериатрических больных. Анестезиология и реаниматология. 2008. № 3. С. 71–74.
14. Loepke A.K., Soriano S.G. An assessment of the effects of general anesthetics on developing brain structure and neurocognitive function. Anesth. Analg. 2008; 106(6): 1681–1707.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ЛЕЧЕНИЯ МИОПАТИЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

О.В. КУРУШИНА, А.Е. БАРУЛИН, О.И. АГАРКОВА
Кафедра неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики, с курсом неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии ФУВ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

В обзоре рассмотрены современные методы комплексной терапии миопатий. Повышенное внимание уделено применению генных препаратов, экзоскелета отечественного производства, а также использованию препарата Мексидол®. Положительное влияние Мексидола® на течение миопатий обусловлено его антиоксидантным, мембранопротекторным и антигипоксантным действием. При этом препарат можно сочетать со всеми другими средства, которые применяются для лечения соматической патологии.

Ключевые слова: миопатии, генные препараты, экзоскелет «ЭКЗАР», Мексидол®.

Миопатии – большая группа заболеваний, которые характеризуются нарушениями метаболизма и строения мышечной ткани (преимущественно скелетной мускулатуры) с выборочной атрофией отдельных волокон. Миопатии дебютируют чаще в детском или раннем юношеском возрасте. К основным их симптомам относятся нарастающая слабость мышечной ткани, развитие мышечных атрофий, снижение сухожильных рефлексов и тонуса мышц, в дальнейшем формирование контрактур.

Миопатии можно разделить на основные группы: первичные и вторичные. Основными причинами первичных миопатий служат генетические нарушения. Течение такого заболевания, как правило, проходит с неуклонным прогрессированием процесса. В качестве примеров здесь можно привести миопатию Дюшена, плече-лопаточно-лицевую миопатию Ландузи–Дежерина, ювенильную миопатию Эрба, спинальную амиотрофию Верднига–Гоффмана и др.

Вторичные, или так называемые симптоматические, миопатии развиваются на фоне сопутствующей патологии, например при эндокринных нарушениях (болезнь Иценко–Кушинга, гипотиреоз, гипертиреоз и др.), хронических интоксикациях лекарствами и другими токсическими компонентами, авитаминозах, опухолевых процессах, посттравматических состояниях. В некоторых источниках выделяют отдельную подгруппу – паранеопластические миопатии.

В лечении миопатий можно выделить два больших направления:
1. фармакотерапия;
2. немедикаментозное лечение.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МИОПАТИЙ

Фармакотерапия миопатий включает применение различных групп препаратов: антихолинэстеразных и вазоактивных средств, глюкокортикостероидов (ГКС), витаминов группы В, препаратов калия, антиоксидантов, анаболических стероидов, препаратов генной инженерии.

Механизм действия антихолинэстеразных средств заключается в усилении действия ацетилхолина на железы, сердце, нервные узлы, гладкую и скелетную мускулатуру.

Препараты калия за счет накопления этого макроэлемента в организме способствуют улучшению синаптического проведения импульса по нервному волокну.

Анаболические препараты усиливают процесс обмена и усвоения тех веществ, которые идут на построение тканей живого организма, с одновременным ослаблением реакций обмена, связанных с распадом сложных органических веществ.

Витамины группы В участвуют в поддержании нормального функционирования нервной системы, головного мозга, сердца и сосудов, органов пищеварения. Кроме того, они улучшают защитные функции организма от агрессивной внешней среды.

Отдельно можно выделить антиоксидантные лекарственные средства, в частности препарат Мексидол®. Он является протектором клеточных мембран, ингибитором свободно-радикальных процессов, обладает антигипоксическим действием. Мексидол® повышает резистентность организма к различным повреждающим факторам и улучшает реологические свойства крови.

Курс терапии этим препаратом составляет приблизительно 14–30 дней. В начале курса лечения возможно парентеральное введение Мексидола® с последующим переходом на таблетированную форму. Максимальная суточная доза препарата составляет 800 мг, что эквивалентно 6 таблеткам. Мексидол® допустимо сочетать со всеми препаратами, которые применяются для лечения соматической патологии.

Самым прогрессивным методом терапии и стабилизации состояния пациентов с миопатией являются препараты генной инженерии:

- Eteplirsen. Осенью 2016 г. FDA одобрило препарат для лечения миодистрофии Дюшена при доказанной мутации гена дистрофина в 51 экзоне (составляет около 13% от всех случаев болезни Дюшена);
- Translarna (Ataluren). В США этот препарат пока не является одобренным FDA для больных с миодистрофией Дюшена, однако ведутся обширные клинические исследования этого средства.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МИОПАТИЙ

Нелекарственное лечение миопатий включает большой объем мероприятий, направленных на улучшение качества жизни и социализации пациентов:

- лечебную физкультуру (ЛФК) и физиотерапию. До сегодняшнего дня нет четкого ответа на вопрос, как долго и какую по интенсивности нагрузку необходимо применять у больных миопатиями. Во многом это объясняется тем, что тонусно-силовой дисбаланс мышц у каждого пациента различен, и упражнения приходится подбирать и дозировать индивидуально;
- костюм Molli: является новой и очень перспективной разработкой для лечения и реабилитации пациентов с различными нервно-мышечными заболеваниями. Работа костюма основана на чрескожной электростимуляции нервных волокон, которая производится путем подачи низковольтного напряжения через электроды, расположенные на внутренней поверхности костюма. Всего в костюме установлено 58 электродов, которые могут воздействовать на 42 различные мышцы в зависимости от потребностей пациента. С его помощью удается уменьшить боль, снизить мышечный тонус, а также повысить мобильность пациента. В настоящее время костюм Molli получил маркировку CE; проводится масштабное клиническое исследование этого медицинского изделия, и в скором времени ожидается публикация его результатов.
- психологическую и социальную реабилитацию: снабжение пациентов бытовыми приспособлениями с учетом характера двигательного дефекта и обучение самообслуживанию.

Новым шагом в реабилитации пациентов с миопатиями является разработка Волгоградского государственного медицинского университета – экзоскелет «ЭКЗАР». Показанием к его к применению служат патологии, в результате которых развивается симптомокомплекс верхнего периферического пара-(моно-)пареза и происходит анатомо-физиологическое разобщение между центральным и периферическим отделами нервной системы (причем это случаи нарушения как прямой, так и обратной связи). Разработанная версия экзоскелета делает возможными движения в трех плоскостях – сагиттальной, фронтальной и горизонтальной (промежуточные и оптимальная плоскости). Ротационные движения в аппарате данной конструкции отсутствуют. Дефицит движений в аппарате не критичен и позволяет достаточно полно воспроизводить движения в его шарнирах в соответствии с нормальными движениями верхней конечности.

Расчет себестоимости экзоскелета «ЭКЗАР» показал, что его можно отнести к экзоскелетам доступной стоимости. При использовании аппарата у больных наблюдается значительное увеличение амплитуды движений в плечевом и локтевых суставах, что является ключевым положительным эффектом устройства. Следовательно, у больного появляется возможность с минимальной посторонней помощью выполнять повседневные функции по самообслуживанию, например гигиенические процедуры и прием пищи, а также восполнять утерянные навыков – игру на пианино, рисование, танцы с участием рук. Еще один немаловажный эффект экзоскелета – профилактика нарушений осанки. Он связан с использованием несущего корсета (жакета), который, помимо своей основной функции, способствует коррекции нарушения осанки посредством предотвращения гиперлордоза, обусловленного включением в подъем руки дополнительных мышц спины.

В завершение обзора можно сделать вывод: необходимо четко составлять план лечения миопатий с предварительным выявлением причинно-следственной связи. Подход к пациентам должен быть сугубо индивидуален и включать максимально необходимое количество специалистов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асанов А.Ю. Основы генетики и наследственные нарушения развития у детей: учеб. пособие для студентов вузов. М.: Академия, 2003. 216 с.

2. Воробьев А.А., Андрющенко Ф.А., Соловьева И.О., Засыпкина О.А., Кривоножкина П.С., Поздняков А.М. Терминология и классификация экзоскелетов. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2015. № 3. С. 71–78.
3. Воробьев А.А., Засыпкина О.А., Кривоножкина П.С., Петрухин А.В. Экзоскелет – новые возможности абилитации и реабилитации (аналитический обзор). Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2015. Т. 18. № 2. С. 51–63.
4. Гехт Б.М. Нервно-мышечные болезни. Под ред. Гехт Б.М., Ильина Н.А. М.: Медицина, 2009. 352 с.
5. Курушина О.В., Андрющенко Ф.А., Агаркова О.И., Дворецкая Ю.А. Современный подход к диагностике и лечению первичных и вторичных миопатий. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2017. № 1. С. 16–22.
6. Фредрик Лундквист. MOLL II: реабилитация пациентов с неврологическими заболеваниями. Материалы официального Королевского технологического института. 2013 г. Режим доступа http://inerventions.se/en/
7. Aartsma-Rus A., Krieg A.M. FDA approves Eteplirsen for Duchenne muscular dystrophy: the next chapter in the eteplirsen saga. Nucleic Acid Ther. 2017; 27: 1–3. doi: 10.1089/nat.2016.0657. Epub 2016.
8. Ryan N.J. Ataluren: first global approval. Drugs. 2014; 74: 14.
9. Sommerville R.B., Vincenti M.G., Winborn K., Casey A., Stitziel N.O., Connolly A.M., Mann D.L. Diagnosis and management of adult hereditary cardio-neuromuscular disorders: a model for the multidisciplinary care of complex genetic disorders. Trends Cardiovasc Med. 2017; 27: 51–58.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕКСИДОЛА® У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ЗА ПЕРИОД 2012–2017 ГГ.

Н.Ю. ЛАГУТИНА
ГУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 8», г. Ярославль

Ишемический инсульт (ИИ) служит одной из основных причин летальности и стойкой инвалидизации. Несомненным открытием в сфере лечения этого заболевания стала тромболитическая терапии. Кроме этого, в настоящее время большое значение уделяется и такому направлению лечения ИИ, как нейропротекция. К нейропротекторам, применяемым при ИИ, относится препарат Мексидол®. В представленной работе проанализированы данные клинических исследований этого препарата за период с 2012 по 2017 г. На основе этого анализа можно констатировать, что основными механизмами противоишемического действия Мексидола® служат нормализация клеточного энергосинтеза, нейтрализация свободных радикалов и стабилизация клеточной мембраны, приводящая к подавлению перекисного окисления липидов. Такой механизм действия, подтвержденный положительными клиническими результатами различных исследований препарата (включая рандомизированные), позволяет сделать вывод, что применение Мексидола® целесообразно у пациентов с ИИ.

Ключевые слова: ишемический инсульт, Мексидол®.

В России ежегодно регистрируется около 450 000 инсультов, из них 80–85% – ишемические (ИИ); около 200 000 из них заканчиваются смертью, а среди выживших пациентов до 80% остаются инвалидами. В последнее десятилетие отмечается тенденция к «омоложению» инсультов: так, по статистике ВОЗ, в 2010 г. 5,2 млн (31%) инсультов пришлось на детей и подростков (младше 20 лет), а также на лиц молодого и среднего возраста (от 20 до 64 лет). Возрастает число «немых» инсультов (6–28%), причем в 20–30% случаев этиология ИИ не выявляется (они рассматриваются как криптогенные) [1]. За последние 5 лет в РФ от болезней системы кровообращения умерли 6,4 млн человек, из них 18,9% лиц трудоспособного возраста [2].

Согласно данным ВОЗ, установлено свыше 300 факторов риска, ассоциированных с инсультом, которые можно разделить на 3 группы:

- модифицируемые – артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, курение, гиподинамия, ожирение, нерациональная диета, сахарный диабет, стресс, злоупотребление алкоголем;
- немодифицируемые – возраст, наследственность, национальность, пол;
- «новые» факторы – гипергомоцистеинемия, васкулиты, коагулопатии [3, 4].

ИИ – одна из основных причин летальности и стойкой инвалидизации. Среди многообразия патофизиологических механизмов развития острой церебральной ишемии ключевым моментом выступает остро возникающий дефицит поступления к мозгу кислорода и глюкозы, который приводит к нарастанию эксайтотоксичности, накоплению кальция и лактата (лактатацидозу), активации внутриклеточных ферментов, местного и системного протеолиза, возникновению и прогрессированию оксидантного стресса. Далее происходит экспрессия генов раннего реагирования с развитием депрессии пластических белковых процессов и снижение энергетических процессов. Отдаленно возникает локальная воспалительная реакция, нарушение микроциркуляции, повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и, как итог, апоптоз-клеточная смерть [5, 6, 7].

В настоящее время разработаны программы оказания медицинской помощи больным инсультом, начиная с догоспитального этапа, упростились возможности оказания высокотехнологичной помощи, введен мультидисциплинарный подход, расширились возможности для нейрореабилитации этой категории пациентов, причем реабилитационные бригады начинают работу с пациентом с момента поступления в стационар. Новые подходы к лечению ИИ заключаются в применении современных высокоэффективных методов реперфузии вещества головного мозга в первые часы заболевания. Эти методы направлены на восстановление кровотока в пораженном сосуде и предотвращение необратимых повреждений вещества головного мозга либо уменьшение их

объема, что позволяет минимизировать выраженность остаточного неврологического дефицита.

Несомненным открытием в области лечения ИИ стала тромболитическая терапии, которая позволила получить выраженную положительную динамику состояния пациента и, как следствие, уменьшение процента инвалидизации [8]. В соответствии с рекомендациями Европейской организации по борьбе с инсультом (European Stroke Organisation – ESO) (класс рекомендаций I, уровень доказательности А) и Американской ассоциации по борьбе с инсультом (American Stroke Association – ASA) (класс рекомендаций I, уровень доказательности В) системная тромболитическая терапия с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена служит наиболее эффективным и безопасным методом реперфузионной терапии при ИИ в первые 4,5 ч с момента развития симптоматики [9, 10].

В России методы системного и селективного внутриартериального тромболизиса были впервые внедрены в НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта российского государственного медицинского университета на базе Городской клинической больницы № 31 в 2005–2006 гг. [11, 12]. Метод тромболитической терапии был одобрен Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития в качестве новой медицинской технологии (разрешение от 01.08.2008 № 2008/169). С 2008 г. тромболизис является неотъемлемой частью оказания медицинской помощи больным с инсультом в первичных сосудистых отделениях и региональных сосудистых центрах, созданных в рамках реализации комплекса мероприятий по снижению смертности от сосудистых заболеваний [13].

Помимо реперфузионной терапии, в настоящее время в комплексной терапии ИИ большое внимание уделяется и нейропротекции. К нейропротекторам, применяемым при ИИ, относится Мексидол® (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридисукцинат) – отечественный оригинальный антиоксидант и антигипоксант, созданный в НИИ фармакологии РАМН в середине 80-х гг. XX в. За разработку и внедрение Мексидола® в клиническую практику в 2003 г. группе специалистов была присуждена премия Правительства РФ.

Мексидол® состоит из двух связанных и функционально значимых соединений – 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и янтарной кислоты. Наличие 3-гидроксипиридина в молекуле препарата обеспечивает комплекс его антиоксидантных и мембранотропных эффектов, наличие сукцината отличает Мексидол® от эмоксипина и других производных 3-оксипиридина, поскольку сукцинат функционально значим для многих процессов, протекающих в организме: в частности, он служит субстратом для повышения энергетического обмена в клетке. Сочетание в структуре Мексидола® двух соединений с необходимыми свойствами обеспечивает его хорошую проходимость через ГЭБ, высокую биодоступность и воздействие на различные мишени, следствием чего является широкий спектр эффектов препарата и высокий терапевтический потенциал. Эффективность действия антиоксиданта, как и других лекарственных веществ, определяется дозой, сроками и способами их введения [14].

МЕКСИДОЛ® ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ: РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности Мексидола® в комплексной терапии ИИ в остром периоде было проведено в 2006 г. В ходе него была доказана эффективность препарата в остром периоде ИИ по сравнению с группой плацебо, уточнены механизмы действия (антигипоксическое и антиоксидантное).

В исследование были включены больные ИИ в возрасте 45–85 лет (n=51 человек), поступившие впервые 24 ч от начала заболевания. 24 пациентам вводили Мексидол® в дозе 300 мг/сут в течение 14 сут от начала инсульта, остальным 27 больным вводили плацебо по аналогичной схеме.

Оценка неврологических нарушений проводилась по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS), оценка функционального состояния – по шкале Бартел. Всем больным проводилась электроэнцефалограмма. Для оценки биоэлектрической активности головного мозга использовали соотношение мощности медленной и быстрой активности, мощности α-активности в передних и задних отделах полушарий, индексы ритмов. Состояние антиоксидантной системы определяли с помощью супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатиоредуктазы, также определяли концентрацию восстановленного глутатиона и вторичных продуктов перикисного окисления липидов. Для оценки влияния Мексидола® на клеточное дыхание устанавливали активность сукцинатдегидрогеназы.

По результатам исследования были выявлены достоверная опережающая динамика в регрессе неврологических нарушений по шкале NIHSS к 14-м суткам заболевания в группе больных, получавших Мексидол®, по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$), а также достоверное функциональное восстановление ($p < 0,05$) у больных, включенных в исследование в первые 6 ч заболевания. Установлена нормализация функциональной активности мозга при лечении Мексидолом®, в том числе при проведении острой фармакологической пробы. Комплекс исследований антиоксидантной системы выявил повышение актив-

ности ее ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы) при введении Мексидола® по сравнению с плацебо. При анализе ферментов дыхательной цепи митохондрий отмечено повышение активности сукцинатдегидрогеназы ($p < 0,05$) и снижение активности α-глицерофосфатдегидрогеназы ($p < 0,05$), что свидетельствует об оптимизации работы дыхательной цепи митохондрий, приводящей к стабилизации клеточных мембран и снижению активности щелочной фосфатазы. Данное исследование послужило базой для дальнейшего изучения Мексидола® [15].

Второе рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование препарата проведено недавно. Целью его была оценка эффективности и безопасности длительной последовательной терапии Мексидолом® у пациентов с полушарным ИИ в остром и раннем восстановительном периодах.

В исследовании принял участие 151 пациент (62 мужчины и 89 женщин), рандомизированы были 150 пациентов (62 мужчины и 88 женщин) в возрасте от 40 до 79 лет. Больные методом простой рандомизации распределялись на 2 группы: 1-я группа получала терапию Мексидолом® по 500 мг/сут внутривенно капельно в течение 10 дней с последующим приемом по 1 табл. (125 мг) 3 раза в сутки в течение 8 нед. 2-я группа получала плацебо по аналогичной схеме. Продолжительность участия в исследовании составила от 67 до 71 сут.

На момент окончания терапии средний балл по модифицированной шкале Рэнкина (мШР) был ниже в 1-й группе, чем во 2-й ($p=0,04$). Динамика уменьшения среднего балла по мШР (1–5-йвизиты) была более выраженной в 1-й группе ($p=0,023$). Доля пациентов, достигших восстановления, соответствующего 0–2 баллам по мШР (5-й визит), была опять же достоверно выше в 1-й группе ($p=0,039$). При тестировании по шкале NIHSS на 5-м визите среднее значение было ниже в 1-й группе ($p=0,035$). Снижение балла по шкале NIHSS на момент окончания курса терапии относительно исходного уровня у пациентов с сахарным диабетом было более выражено в 1-й группе ($p=0,038$). В 1-й группе в общей популяции пациентов и субпопуляции пациентов с сахарным диабетом динамика улучшения качества жизни была более выраженной и наблюдалась со 2-го визита. Доля пациентов с отсутствием проблем с передвижением в пространстве была достоверно выше в 1-й группе ($p=0,022$). Достоверных различий по частоте нежелательных явлений у пациентов обеих групп выявлено не было.

Данное РКИ наглядно показало, что Мексидол® способствует более выраженному уменьшению функциональных и неврологических нарушений к 9–10-й неделе лечения, в том числе у пациентом страдающих сахарным диабетом, а также достоверно более быстрому купированию депрессивных расстройств по шкале Бека и улучшению качества жизни уже с первой недели лечения [16].

ДРУГИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Кроме вышеназванных испытаний, доказательная база Мексидола® при инсульте включает и ряд нерандомизированных исследований.

1. Эффективность применения Мексидола® в сочетании с тромболитической терапией (ТЛТ) была исследована у 116 пациентов с ИИ. Из них в основную группу (ТЛТ + Мексидол®) вошли 46 пациентов, в контрольную – 70 человек, которые получали ТЛТ на фоне стандартной терапии. Длительность наблюдения составила 21 день.

Оценка неврологического статуса проводилась по шкале NIHSS, уровень функционального исхода – по шкале Бартела. Среди лабораторных показателей определялись С-реактивный белок, СОЭ, лейкоциты, фибриноген.

К 20–21-му дням в обеих группах значительно снизилась оценка по шкале NIHSS: у лечившихся мексидолом на 54%, в контрольной группе — на 33%. Полное восстановление неврологических функций к 21-му дню: «малый» инсульт был у 7 (15%) пациентов в основной группе и у 8 (11%) в контрольной. Динамика неврологического статуса в 1-е сутки в группе контроля была отрицательная в отличие от основной группы, где отмечалась отчетливая тенденция снижения баллов по NIHSS. При изучении значений индекса Бартел в обеих группах была отмечена положительная тенденция к полной независимости в самообслуживании без статистически значимых различий между ними.

Отчетливая положительная динамика имелась и в отношении ряда лабораторных показателей: так, снижение уровня С-реактивного белка отмечалось в обеих группах к 21-му дню. Что касается числа лейкоцитов, то оно было выше нормы у пациентов обеих групп в начале заболевания, к 10-м суткам отмечалось снижение лейкоцитоза, но при этом статистически значимое снижение уровня лейкоцитов (в 2 раза, $p < 0,05$) имело место только в основной группе, причем к 21-му дню это снижение сохранялось. В группе контроля статистически значимого снижения лейкоцитов к моменту завершения курса отмечено не было. СОЭ была повышенной у всех пациентов к 10-м суткам, к 21-му дню достоверное ($p < 0,05$) снижение СОЭ было только у пациентов основной группы.

Результаты этого исследования позволили заключить, что комбинация ТЛТ с Мексидолом® приводит к достоверно более быстрой нормализации показателей острой фазы заболевания, коррелирующей со степенью снижения неврологического дефицита. Предполагают, что ТЛТ в сочетании с Мексидолом® создает условия не

только для восстановления неврологического статуса, но и предотвращения реакций вторичного повреждения головного мозга [17].

2. В исследовании с участием 68 пациентов с ИИ и сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) проводилась оценка оптимизации липиднижающей терапии. Критериями включения пациентов в исследование служили впервые развившийся ИИ атеротромботического генеза в системе внутренней сонной артерии, наличие у пациента СД 2, диагностированного до развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Больные методом случайной выборки были разделены на две группы. 1-ю группу составили 36 человек: 16 женщин (средний возраст 60,3±2,4 года) и 20 мужчин (58,5±2,8 года), у которых продолжительность терапии Мексидолом® составила в среднем 2 мес от развития ИИ. Мексидол® назначали с первых суток ИИ по 1000 мг/сут внутривенно капельно ежедневно в течение 15 дней, затем по 375 мг/сут перорально в продолжение 45 дней. 2-ю группу составили 32 человека: 17 женщин (средний возраст 61,6±1,8 года) и 15 мужчин (60,2±3,1 года), которым исследуемый препарат назначался непрерывно в течение 6 мес: с первых суток ИИ в течение 15 дней по 1000 мг/сут внутривенно капельно, в оставшиеся 165 дней (5,5 мес) по 750 мг/сут перорально в среднем.

Также была сформирована группа сравнения для контроля лабораторных показателей. Пациентов в эту группу включали по принципу «подбирания пар», т.е. они были сопоставимы по диагнозу, возрасту, полу, степени нарушения неврологических функций и бытовой адаптации, психоэмоциональному состоянию, а также по используемым видам и методам лечения. Всем пациентам в острейшем периоде ИИ проводилась терапия согласно текущим медико-экономическим стандартам, а также лечение основных сосудистых заболеваний и вторичная профилактика инсульта (антитромботическая, антигипертензивная, гиполипидемическая и сахароснижающая терапия).

Оценка неврологических нарушений, лабораторных показателей, включающих параметры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, реологии крови и липидного спектра, проводилась на 1-е, 21-е сутки, а также через 3 и 6 мес от развития ИИ.

В ходе исследования оценивали пластиночный фактор-4 (4-ПФ), β-тромбоглобулина (β-ТГ), фактора Виллебранда (ФВ). Биохимическое исследование крови и липидный спектр с расчетом коэффициента атерогенности (КА) проводили по формуле КА= (холестерин общий ХС – липопротеин высокой плотности ЛПВП)/ ЛПВП.

Статистически значимое снижение атерогенных фракций липидов стало появляться в обеих группах к 3-му месяцу наблюдения. В 1-й группе за весь период наблюдения уровень ХС ЛПНП так и не достиг целевого значения, хотя и прослеживалась тенденция к снижению ХС ЛПНП и триацилглицеридов (ТГ). За весь период наблюдения (6 мес) в обеих группах больных, принимающих Мексидол®, произошло снижение ХС ЛПНП на 46,4 и 50,2% соответственно. Оставались на предельно допустимом уровне ТГ.

При оценке эффективность влияния Мексидола® на показатели реологии через 3 мес было отмечено значимое снижение во 2-й группе концентрации 4-ПФ и β-ТГ. Такая же ситуация прослеживалась и с активностью ФВ, которая к 3-му месяцу стала значимо ниже во 2-й группе. К 6-му месяцу во 2-й группе продолжала прослеживаться нормализация показателей реологии, тогда как в 1-й группе, принимающей препараты, входящие в схему стандартной вторичной профилактики инсульта, отмечалось некоторое их повышение по сравнению с предыдущим периодом наблюдения.

Результаты проведенного исследования выявили особенности влияния Мексидола® у пациентов с ИИ и СД 2 на изменения липидных показателей. Было отмечено, что пациенты с СД 2, перенесшие ИИ и принимающие препараты, входящие в схему стандартной вторичной профилактики инсульта, в том числе и статины, получают дополнительные преимущества от длительной непрерывной терапии Мексидолом® в плане влияния на липидные показатели.

Результаты проведенного исследования убедительно продемонстрировали целесообразность применения Мексидола® в остром и раннем восстановительном периодах ИИ у больных СД 2. Показано позитивное влияние препарата на показатели липидного обмена и гемангиокорректорное влияние терапии Мексидолом® на реологические показатели крови у больных с ИИ и СД 2 [18].

3. В исследовании с участием 3400 пациентов (1823 женщины и 1577 мужчин в среднем возрасте 62,1 года), перенесших ИИ, оценивалась эффективность нейрометаболической терапии как средства вторичной профилактики этого заболевания.

Все пациенты были разделены на две группы по 1700 человек (получавшие и не получавшие Мексидол®, соответственно основная группа и группа сравнения), которые были стандартизированы по принципу matched-controlled по таким показателям, как пол, возраст, степень неврологических и психоэмоциональных нарушений, уровень социально-бытовой адаптации, качество жизни, наличие сопутствующих заболеваний, а также применение различных препаратов, не относящихся к нейрометаболическим средствам.

Нарушение и восстановление неврологических функций определялись при помощи шкал Бартел,

Линдмарка и Скандинавской. Уровень бытовой и социальной адаптации оценивали по шкале самооценки бытовых возможностей в повседневной жизни Мертон и Саттон. Психоэмоциональное состояние определяли с помощью опросника Бека и шкалы самооценки депрессии Уэйкфилда. Качество жизни оценивали с помощью профиля влияния болезни (Sickness Impact Profile).

Для проведения анализа эффективности вторичной профилактики все пациенты были разделены на семь групп:

1. пациенты без выявленных причин ИИ (94 человека);
2. пациенты с изолированной артериальной гипертензией (830);
3. пациенты с фибрилляцией предсердий (340);
4. пациенты с метаболическим синдромом (676);
5. пациенты с синдромом обструктивного апноэ/гипноэ сна (514);
6. пациенты с сахарным диабетом (766);
7. пациенты с васкулитами, гигантоклеточным артериитом, синдромом антифосфолипидных антител (180).

Мексидол® назначался на 1-м, 6-м, 12-м месяцах в течение 1-го года после перенесенного ИИ и в течение последующих 4 лет по 2 раза в год. Препарат вводился ежедневно внутривенно по 250 мг в продолжение 15 дней.

Оценка эффективности лечения основывалась на отсутствии повторных ИИ в течение 5 лет терапии. Оказалось, что во всех группах исследования повторный ИИ в течение 5 лет развился у 13,4% (228) пациентов, леченных Мексидолом®, тогда как у не получавших его больных этот показатель составил 29,7% (480) ($p < 0,001$). Другие результаты:

a) среди пациентов с неуточненной причиной ИИ повторный ИИ был зафиксирован у 2,1% больных, получавших Мексидол®, и у 12,8%, его не получавших ($p < 0,05$);

b) в группе пациентов с артериальной гипертензией без сопутствующей патологии повторный ИИ в течение 5 лет наблюдался у 5,1% больных на фоне приема Мексидола® и у 24,8% больных, не получавших этот препарат ($p < 0,0001$);

c) среди пациентов с фибрилляцией предсердий повторный ИИ в течение 5 лет развился у 33,5%, получавших Мексидолом® и у 47,0%, не получавших его ($p < 0,05$);

d) у пациентов с метаболическим синдромом повторный инсульт развился у 5,9% участников исследования, применявших Мексидол®, и у 16,6%, не использовавших препарат ($p < 0,01$);

e) у больных с синдромом обструктивного апноэ/гипноэ сна на фоне Мексидола® повторный ИИ развился в 5,1% случаев, без него – в 25,1% случаев ($p < 0,0001$);

f) у пациентов с СД повторный ИИ развился у 30,9% исследованных, получавших Мексидол®, и у 46,2% пациентов, не получавших его ($p < 0,001$);

g) повторные ИИ не были зафиксированы ни у одного пациента с васкулитами, гигантоклеточным артериитом и синдромом антифосфолипидных антител, получавших Мексидол®, тогда как у пациентов, не получавших препарат, ИИ был зафиксирован в 30,0% случаев ($p < 0,0001$).

Резюме: Мексидол® способствует уменьшению частоты повторных ИИ неуточненного генеза, а также снижает частоту ИИ у больных артериальной гипертензией, синдромом обструктивного апноэ/гипноэ сна, васкулитами, СД, фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом [19].

4. Применение сукцинатов для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемической полутени было предметом исследования пациентов с впервые развившимся ИИ в течение 24 ч от момента развития первых симптомов. Всего были обследованы 72 больных: 45 мужчин (средний возраст 53,2±8,6 года) и 27 женщин (средний возраст 60,1±6,9 года). Они были разделены на 2 группы: 37 человек из основной группы получали дополнительно антиоксидантную терапию Мексидолом® по 500 мг в сутки внутривенно в течение 14 дней, а 35 пациентов из контрольной группы получали терапию в соответствии с общепринятыми стандартами, без включения антиоксидантов. Тяжесть инсульта и выраженность неврологического дефицита оценивались по шкале NIHSS, функциональные исходы на 30-й день – по индексу Бартел и модифицированной шкале Рэнкина. Оценки по NIHSS в обследуемых группах при поступлении достоверно не различались: основная группа – 11,8±4,6 балла, контрольная группа – 11,7±4,8 балла. Всем пациентам была проведена в динамике МР-спектроскопия по водороду. Первое исследование (а также диффузионно-взвешенная МРТ) проводилось не позднее 24 ч от начала заболевания.

Объем ишемического повреждения головного мозга, определенный при диффузионно-взвешенной МРТ, позволяющей достаточно точно определить зону необратимых ишемических изменений (ядро инфаркта мозг), варьировал от 3–5 до 35 $см^3$ и более. При МР-спектроскопии были определены количественные характеристики различных метаболитов и их соотношения в 3 зонах головного мозга: ядре инфаркта, зонах ишемической полутени и морфологически неповрежденной ткани, за которую принимали ткань контралатерального полушария. Для ядра инфаркта и вещества головного мозга противоположного полушария достоверные ($p < 0,05$) различия выявлены для N-ацетиласпартата, холина, креатина, креатина 2-й фракции и лактата. Для зоны ишемической полутени и вещества головного мозга противоположного полушария метаболитов, име-

ющих достоверные различия (p <0,05), выявлено меньше: это N-ацетиласпартат, холин, креатин и лактат. Для ядра инфаркта и зоны ишемической полутени достоверные различия (p <0,05) выявлены только для креатина 2-й фракции и лактата. Наиболее достоверно значимые различия (p <0,001) между ядром инсульта, зоной ишемической полутени и противоположным полушарием наблюдались по содержанию лактата и соотношению лактат/креатин.

Таким образом, самыми значимыми изменениями у пациентов в острейшем периоде ИИ по сравнению с неизмененным веществом головного мозга контралатеральной стороны являются увеличение уровня лактата, а также соотношения лактат/креатин.

Далее было проанализировано изменение состава метаболитов в изучаемых областях головного мозга на 5-е сутки после дебюта ИИ. Выявлено достоверное (p=0,003) снижение содержания лактата у больных, получавших антиоксидантную терапию. Анализируя действие антиоксидантной терапии при сравнении зоны ишемической полутени морфологически здоровой ткани, также получено достоверное (p=0,016) снижение содержания лактата у больных, получавших в составе комплексной терапии Мексидол®. Помимо достоверного снижения содержания лактата у больных, получавших этот препарат, выявлено также достоверное (p=0,005) снижение уровня инозитола по сравнению с контрольной группой. Данные результаты подтверждают концепцию смещения равновесия в сторону интенсификации аэробного окисления и снижения анаэробного окисления в зоне ишемического повреждения при использовании Мексидола®. Мексидол® был эффективным в устранении явлений анаэробного гликолиза в нервной ткани во всех группах.

Далее был проведен анализ связи между состоянием пациентов, оцененным с помощью клинических шкал (NIHSS, Бартел, Рэнкина), и динамикой изменения уровня лактата в ядре инсульта, зоне ишемической полутени и неповрежденной ткани. Лучшие показатели были опять же достигнуты в группе пациентов, получавших Мексидол®. Особенно четко это демонстрируют результаты оценки индекса социальной адаптации Бартел и изменения по модифицированной шкале Рэнкина. По шкале Ренкин уменьшение балла в 1-й группе составило 50%, во 2-й – 40%, по шкале Бартел – 50 и 30% соответственно.

Также были выявлены умеренная отрицательная связь индекса Бартел на 30-е сутки с концентрацией лактата в зоне ишемической полутени (r= –0,6305; p=0,028) и умеренная положительная связь значений по шкале NIHSS на 30-е сутки с концентрацией лактата (r=0,5786; p=0,049) и его доли (r=0,6888; p=0,013) в зоне ишемической полутени, свидетельствующие о значительной роли лактоацидоза, возникавшего в условиях кислородного голодания, особенно в клетках зоны ишемической полутени, что приводило к снижению функциональных возможностей расположенных там нейронов и являлось предрасполагающим фактором к их гибели без соответствующей терапии. Была проанализирована потенциальная возможность прогнозирования течения инсульта по данным МР-спектроскопии в 1-е сутки заболевания.

В результате проведенного исследования выявлено, что применение Мексидола® в остром периоде ИИ значительно уменьшило долю лактата и инозитола в клетках. Это способствовало восстановлению баланса между аэробным и анаэробным механизмами окисления, а также уменьшению повреждения клеток за счет уменьшения концентрации свободного Ca2+. Пациенты с ИИ средней степени тяжести, получавшие в составе комплексной терапии Мексидол® в дозе 500 мг в сутки внутривенно в течение 14 дней, продемонстрировали лучшую динамику восстановления неврологического дефицита.

Таким образом, гипотеза о взаимоотношении нарушенного метаболизма глюкозы в условиях гипоксии и степени повреждения нервной ткани подтверждается инструментально. Также получены достоверные данные о снижении содержания лактата в зоне необратимой ишемии у пациентов, получавших Мексидол®, по сравнению с больными, получавшими стандартную терапию. Следствием этого при возобновлении аэробного механизма получения энергии клетками являлось уменьшение лактоацидоза, что благоприятно сказывалось на реабилитационных возможностях пациентов [20].

5. В исследовании с участием 163 пациентов с первичным ИИ, поступивших в стационар в течение первых 12 ч после дебюта заболевания, проводилась оценка системы гомеостаза и свободно-радикального окисления в остром периоде заболевания на фоне нейропротективной терапии. При поступлении больных и в динамике на 21-й день ИИ оценивались неврологический статус по шкале Оргогозо и лабораторные показатели крови (липидный спектр, уровень свободно-радикального окисления липидов с помощью хемилюминесцентного метода, параметры системы гемостаза). В зависимости от проведенного лечения все больные были разделены на 3 группы:

- 1-ю группу (n=59) составили пациенты, которые в дополнение к стандартной базисной терапии ИИ в течение первых 10 дней получали Мексидол® по 500,0 мг внутривенно и Церебролизат по 1,0 мл внутримышечно;
- 2-ю группу (n=60) сформировали больные, которым в дополнение к базисной терапии был

назначен церебролизат по 1,0 мл внутримышечно в течение 10 дней;
- 3-ю группу (группа сравнения, n=44) составили пациенты, получавшие только базисную терапию.

Исходно при сравнении с показателями здоровых лиц у больных с ИИ было выявлено достоверное (p <0,05) увеличение атерогенности плазмы крови, интенсивности свободно-радикального окисления липидов, возрастание тромбогенного потенциала крови, сопряженные с тяжестью заболевания. Изменения липидного спектра у пациентов, получающих Мексидол® и Церебролизат, было существенней, чем во 2-й и 3-й группах. При оценке свободно-радикального окисления у пациентов первой группы также процент улучшения показателей был выше, чем в двух других.

Таким образом, более выраженное снижение значений исследованных лабораторных параметров на фоне применения Мексидола® в сочетании с Церебролизатом указывает на некоторое преимущество применения Мексидола® у этих больных. То же прослеживается и при оценке показателей системы гомеостаза. Причем в 3-й группе показатели по всем параметрам были ниже, чем в двух первых.

Клинически к 21-му дню наблюдения на фоне нейропротективной терапии у пациентов 1-й группы были отмечены повышение выживаемости и более быстрый регресс неврологического дефицита [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя клинические исследования по применению мексидола у пациентов с ИИ, проведенные за период с 2012 по 2017 г., можно констатировать, что Мексидол® представляет собой нейропротектор мультимодального действия. В ходе этих исследований, направленных на оценку патогенетической обоснованности и клинической значимости применения препарата, было доказано положительное влияние Мексидола® на гипоксию, энергодефицит, оксидантный стресс, липидный спектр, реологические свойства крови. С одной стороны, Мексидол® ингибирует процессы перекисного окисления липидов, реагируя с первичными и гидроксильными радикалами пептидов, снижает в мозге повышенный при патологии уровень оксида азота, с другой – повышает активность антиоксидантных ферментов (в частности, супероксиддисмутазы), ответственных за образование и расходование перекисей липидов, а также активных форм кислорода. Мексидол®снижает уровень лактата и инозитола, что проводит к интенсификации аэробного окисления. Учитывая, что доля лактата в морфологически здоровой ткани мозга оказалась обратно связана с качеством функционального восстановления, оцениваемого по индексу Бартел, ее увеличение свидетельствовало о снижении реабилитационных возможностей пациента (также на такое снижение указывало повышение концентрации креатинфосфата). Прогноз восстановления неврологического дефицита по шкале NIHSS зависит от содержания лактата и его доли в зоне ишемической полутени, а также доли креатинфосфата в нормальной ткани головного мозга. Значит, увеличение данных показателей связано с ухудшением клинической картины. Отсюда следует, что Мексидол® повышает реабилитационный потенциал пациентов с ИИ.

Мексидол® уменьшает соотношение холестерин/фосфолипиды, что свидетельствует о его липидрегулирующих свойствах. Снижая атерогенность плазмы, препарат может использоваться как дополнение к профилактике ИИ у пациентов с гипер- и дислипидемией. Учитывая же действие Мексидола® на реологию крови (уменьшение концентрации 4-ПФ и β-ТГ и ФВ), можно говорить о его способности снижать тромбообразование, что немаловажно как в лечении, так и в профилактике ИИ.

Доказано, что Мексидол® уменьшает долю повторных инсультов у пациентов с различными факторами риска (артериальной гипертензией, мерцательной аритмией и др.). Отмечено позитивное влияние применения препарата в комплексе с тромболитической терапией, его противовоспалительное действие.

Во всех исследованиях наблюдалось отчетливое позитивное влияние Мексидола® на неврологический статус и функциональную активность пациентов, а также его анксиолитическое действие. Отсутствие значимых нежелательных явлений создает возможность длительного приема препарата, что способствует получению более выраженных положительных клинических результатов.

Учитывая, что в патогенезе не только неврологических, но и многих других заболеваний присутствует оксидантный стресс (СД, артериальная гипертензия, ИБС, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона и др.), назначение Мексидола® является оправданным и в этих случаях [6].

Итак, основной механизм противоишемического действия Мексидола® заключается в нормализации клеточного энергосинтеза, нейтрализации свободных радикалов и стабилизации клеточной мембраны, которая приводит к подавлению перикисного окисления липидов.

Ввиду всего вышеизложенного можно сделать вывод, что применение Мексидола® целесообразно у пациентов с ИИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А. Первичная профилактика инсульта. М.: Медицина, 2006.
2. Стаховская Л.В., Котов С.В. Инсульт: Руководство для врачей. М., 2014. С. 400.
3. Schnohr P., Lange P., Scharling H., Jensen J.S. Long-term physical activity in leisure time and mortality from coronary heart disease, stroke, respiratory diseases, and cancer. The Copenhagen City Heart Study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2006; 13(2): 73–179.
4. Wolff T., Miller T., Ko S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2009; 150: 405–10. doi :10.7326/0003-4819-150-6-200903170-00009.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
6. Федин А.И. Клинические аспекты патогенетической терапии ишемии головного мозга. Минимизация негативного прогноза. М.: ООО «АСТ», 2016.
7. Siesjö B., Elmér E., Janelidze S. et al. Role and mechanisms of secondary mitochondrial failure. Acta Neurochir Suppl. 1999; 73: 7–13.
8. Шамалов Н.А. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте. Эффективная фармакотерапия. 2014. № 3. С. 54.
9. European Stroke Organisation. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack, 2008.
10. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. Jr. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013; 44(3): 870–947.
11. Скворцова В.И., Волынский Ю.Д., Голухов Г.Н. и соавт. Высокая эффективность селективного внутриартериального тромболизиса при лечении ишемического инсульта у больных с окклюзией артерий крупного калибра. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. № 12. С. 32–40.
12. Скворцова В.И., Голухов Г.Н., Губский Л.В. и соавт. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. № 12. С. 24–31.
13. Скворцова В.И., Шамалов Н.А., Рамазанов Г.Р. и соавт. Результаты внедрения тромболитической терапии при ишемическом инсульте в Рссийской Федерации. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. № 12. С. 17–22.
14. Федин А.И. Окислительный стресс и его коррекция при неврологических болезнях. Обзор литературы. Неврологическая практика. 2015. № 2. 5 с.
15. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарниссов Я.Р., Бодыхов М.К., Кичук И.В., Гудкова Ю.В., Солдатенкова Т.Д., Кондрашова Т.Т., Калинина Е.В., Новичкова М.Д., Кербиков О.Б. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности Мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. Инсульт. 2006. № 18. С. 47–54.
16. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В., Агафьина А.С., Голиков К.В., Богданов Э.И., Якупов А.А., Рошковская Л.В., Лукиных Л.В., Локштанова Т.М., Повереннов И.Е., Щепанкевич Л.А. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2017. Т. 117. № 3. С. 55–65.
17. Чефранова Ж.Ю., Макотрова Т.А., Удачин В.А., Колединцева Е.В. Оценка эффективности применения Мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 4. С. 49–52.
18. Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Долгова Н.А., Чипова Д.Т. Оптимизация липиднижающей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 2. С. 42–45.
19. Ковальчук В.В. Нейрометаболическая терапия как средство вторичной профилактики инсульта. Журнал неврологии и психиатрии. 2014. № 3. С. 30–33.
20. Одинак М.М., Янишевский С.Н., Цыган Н.В., Голохвастов С.Ю., Вознюк И.А., Труфанов А.Г. Применение сукцинатов для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемической полутени у пациентов с инсультом. Журнал неврологии и психиатрии. 2013. Т. 113. № 12. Вып. 2. С. 14–16.
21. Ижбульдина Г.И. Изменения системы гемостаза и свободнорадикального окисления липидов в остром периоде ишемического инсульта на фоне нейропротективной терапии. Журнал неврологии и психиатрии. 2012. Т. 112. № 3. С. 31–37.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Н.А. ЛИК
МБУЗ «Городская клиническая больница № 6», поликлиника, г. Челябинск

Цель исследования – оценить влияние препарата на неврологические симптомы и артериальное давление у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и хронической ишемией мозга при добавлении к антигипертензивным средствам препарата Мексидол®.

Материал и методы. В исследование вошли 19 пациентов в возрасте 60–86 лет с диагностированной АГ и проявлениями хронической ишемии головного мозга, изначально получавшие сартаны и дополнительно в вечернее время антагонисты кальция. Всем пациентам в добавление к этому лечению был назначен препарат Мексидол® по схеме «ступенчатой терапии».

Результаты. После проведенной терапии всеми пациентами было отмечено улучшение общего состояния и повседневной активности, равновесия (устойчивости в позе Ромберга), стабилизация уровней артериального давления. У 79% стала возможной отмена вечернего приема антагонистов кальция.

Заключение. Добавление Мексидола® к антигипертензивной терапии улучшает социальную адаптацию, качество жизни и контроль над артериальным давлением у больных АГ с хронической ишемией мозга.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, артериальная гипертензия, «тест 10 слов», Мексидол®.

У людей пожилого возраста (преимущественно после 60 лет), страдающих артериальной гипертензией (АГ), часто наблюдает поражение сосудов головного мозга (одного из «органов-мишеней»), из-за чего организм находится в состоянии хронической гипоксии. На этом фоне снижается память, внимание, приверженность к приему антигипертензивных препаратов. Пациенты больше находятся дома, редко выходят на улицу, живут в состоянии тревоги и страха перед головокружением и внезапными падениями.

Цель исследования – оценить изменение неврологических симптомов, степени контроля артериального давления у пациентов с АГ и хронической ишемией мозга при добавлении к антигипертензивным средствам препарата Мексидол®.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 19 пациентов (13 женщин, 6 мужчин) в возрасте 60–86 лет (средний возраст 65 лет) с проявлениями хронической ишемии головного мозга. У всех пациентов была диагностирована АГ.

На этапе включения в исследование пациенты предъявляли жалобы на общую слабость, утомляемость, головокружение, шум в ушах, снижение памяти. У пациентов с головокружениями проводилась объективная оценка устойчивости в позе Ромберга, у больных со снижением памяти – с помощью «теста 10 слов» по методу Александра Романовича Лурия (пациенту зачитывались 10 слов, состоящих из двух слогов, воспроизведение производилось непосредственно при первом и втором повторении и через полчаса).

Пациенты, включенные в исследование, изначально получали препараты из группы «сартанов»; вечером им дополнительно требовался прием антагонистов кальция. Всем больным в добавление к такому лечению была назначена терапия препаратом Мексидол® 5 мл внутримышечно в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата в дозе 125 мг 3 раза в сутки на протяжении 3 мес.

После терапии проводились контрольная оценка субъективных жалоб, проба Ромберга, «тест 10 слов». Достоверность расхождения резуль-

татов оценивали с помощью парного критерия Стьюдента (t).

РЕЗУЛЬТАТЫ

После терапии всеми пациентами было отмечено улучшение общего состояния, активизация (они стали больше ходить, гулять, общаться с друзьями) и, как следствие, улучшение социальной адаптации.

До начала лечения у 18 из 19 пациентов было выявлено покачивание из стороны в сторону в позе Ромберга. После лечения устойчивость в позе Ромберга продемонстрировали все пациенты.

Результаты «теста 10 слов» до и после лечения были сопоставимы, т.е. когнитивные нарушения трудно поддавались терапии.

АГ на фоне применения Мексидола® стала более контролируемой. Отмечена стабилизация уровней артериального давления, у 15 из 19 пациентов отменен вечерний прием антагонистов кальция. Эти факты находят подтверждение и в работах других авторов.

ВЫВОДЫ

1. Мексидол® продемонстрировал положительное влияние на общее самочувствие, улучшал качество жизни и социальную адаптацию пациентов с АГ и хронической ишемией головного мозга.
2. Мексидол® полностью нивелировал проявления головокружения и неустойчивость (покачивания из стороны в сторону) в позе Ромберга.
3. Мексидол® стабилизировал цифры артериального давления у больных с АГ и приводил к отмене вечернего приема антагонистов кальция.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авров М.В. Качество жизни пациентов с хронической ишемией головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. № 4. С. 56–59.
2. Большаков Л.Н., Смирнов Н.В. Таблицы математической статистики. М.: Наука, 1983.
3. Захаров В.В. Возрастные когнитивные нарушения. Под ред. Н.Н. Яхно. М., 2004.
4. Шишкова В.Н. Нейропротекция у пациентов с артериальной гипертензией: минимизация неблагоприятного прогноза. Терапевтический архив. 2014. Т. 86. № 8. С. 113–118.

ВОЗМОЖНОСТИ НИВЕЛИРОВАНИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ТЕРАПИИ СИСТЕМНЫМИ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ У БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ ПРИ ПОМОЩИ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ®

М.В. ЛИСТОПАДОВА
ОГБУЗ «Клиническая больница № 1», г. Смоленск

Цель исследования – оценить возможность нивелирования побочных эффектов терапии саркоидоза органов дыхания системными глюкокортикоидами (СГК) при добавлении к ним препарата Мексидол®.

Материалы и методы. Проанализированы данные 36 больных саркоидозом органов дыхания, находившихся на базисной СГК-терапии в течение 3 мес. Изучено изменение у них уровней астении, тревоги, депрессии и нарушений сна через 1 и 5 мес после подключения к СГК-терапии препарата Мексидол®.

Результаты. Отмечены статистически значимые улучшения по всем указанным клиническим показателям как через 1, так и через 5 мес комбинированной терапии СГК + Мексидол®.

Заключение. Продемонстрирована эффективность комбинации СГК и Мексидола® в плане нивелирования нежелательных явлений основной терапии.

Ключевые слова: саркоидоз, нежелательные явления системных глюкокортикоидов, астения, тревога, депрессия, инсомния, Мексидол®.

Диагностика и лечение саркоидоза с каждым годом привлекает к себе все большее внимание в связи с увеличивающейся выявляемостью заболевания. Так, в Смоленске и Смоленской области за период с 1980 по 2016 г. распространенность саркоидоза органов дыхания претерпела существенные изменения, увеличившись и достигнув уровня 11,3 на 100 тыс. населения [1].

В свою очередь, лечение больных саркоидозом представляет собой сложную задачу и требует длительного времени. Подходы к терапии должны быть комплексными. Одним из вариантов возможного патогенетического лечения в настоящее время являются глюкокортикоиды [2, 3]. Но длительное применение системных глюкокортикоидов (СГК) также приводит и к множественным побочным эффектам.

Цель нашего исследования – оценить возможности нивелирования таких нежелательных явлений СГК-терапии, как повышение возбудимости ЦНС, бессонница, эйфория, депрессия с помощью препарата Мексидол®.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы данные 36 пациентов с саркоидозом органов дыхания, находившихся на базисной СГК-терапии в течение 3 мес. Оценен уровень астеноневротического состояния, утомляемости, депрессии, инсомнологических нарушений.

Затем пациентам к СГК-терапии был добавлен Мексидол® для стабилизации свободно-радикальных процессов, реализации мембранопротекторного, антигипоксического, стрессо-протективного действия. Изначально использовалось внутривенное введение препарата по 200 мг (4 мл) внутривенно струйно, на 16,0 мл физиологического раствора NaCl, дважды в день, в течение 10 дней. Далее производился переход на таблетированную форму Мексидола® по 125 мг

3 раза в день в течение 4 нед. Повторный курс терапии проводился через 3 мес. Через 1 и 5 мес соответственно проводилось повторное анкетирование пациентов с оценкой уровня астении, тревоги, депрессии и нарушений сна.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изначально, до включения в схему лечения Мексидола®, у пациентов с саркоидозом, находившихся на СГК-терапии сроком ⩾3 мес, астеническая симптоматика была оценена по Шкале астенического состояния (ШАС), предназначенной для экспресс-диагностики.

Были получены следующие результаты: «отсутствие астении» выявлено лишь у 6% больных с саркоидозом, уровни «слабой» и «умеренной астении» составили 24 и 48% соответственно, у 22% пациентов была определена «выраженная астения». В динамике на фоне дополнительного назначения Мексидола® к СГК-терапии было отмечено достоверное улучшение показателей астенического состояния как через 1, так и через 5 мес сочетанной терапии (*рис. 1*).

Для выявления и оценки уровня депрессии и тревоги была применена госпитальная шкала тревоги и депрессии, разработанная A.S. Zigmond и R.P. Snaith. Преимуществом этой методики является простота применения и обработки, что делает ее удобной для первичного выявления психологических изменений у пациентов (скрининга). По балльной системе выделяли нормальный уровень показателей, субклинически и клинически выраженную тревогу или депрессию. Пациенты с саркоидозом были проанкетированы на момент монотерапии СГК и повторно через 1 и 5 мес.

Изначально у 42% больных был выявлен субклинический уровень тревоги, а у 29% он был клинически значимым. Для депрессии аналогичные показатели составили 34 и 10%. При изучении результатов анкетирования через 1 и 5 мес после дополнительного назначения к СГК-терапии препарата Мексидол® выявлено, что показатели «депрессия» и «тревога» статистически значимо изменились в лучшую сторону (*рис. 2, 3*).

Кроме того, мы оценивали отсутствие и наличие нарушений сна у пациентов. Так, изначально у 43% больных с саркоидозом на фоне СГК-терапии были отмечены те или иные расстройства инсомнологического характера. Анализируя результаты анкетирования через 1 и 5 мес после дополнительного назначения препарата Мексидола®, выявлено, что эти показатели статистически значимо снизились (*рис. 4*).

Препарат Мексидол® демонстрировал раннее улучшение метаболизма и кровоснабжения головного мозга, антистрессорное действие, восстановление циклов «сон–бодрствование», нарушенных процессов обучения и памяти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами проанализирована динамика астенического состояния, уровней тревоги, депрессии и инсомнологических проявлений у пациентов с саркоидозом на фоне СГК-терапии. Продемонстрирована эффективность комбинации СГК и Мексидола в плане нивелирования побочных эффектов основной терапии.

Рис. 1. Анализ уровня астении у пациентов с саркоидозом, получающих СГК-терапию, на фоне дополнительного назначения Мексидола® в динамике, %

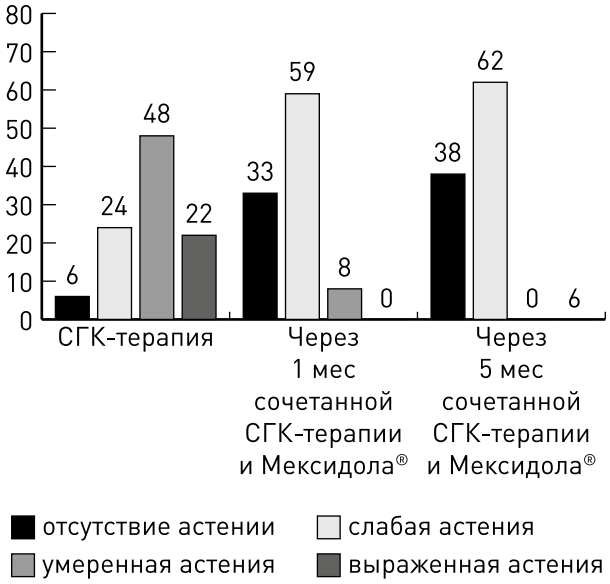


Рис. 2. Анализ уровня тревоги у пациентов с саркоидозом, получающих СГК-терапию, на фоне дополнительного назначения Мексидола® в динамике, %

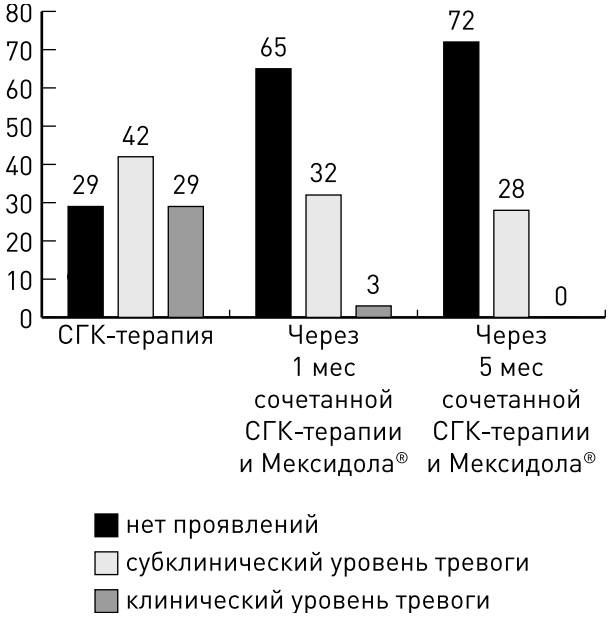


Рис. 3. Анализ уровня депрессии у пациентов с саркоидозом, получающих СГК-терапию, на фоне дополнительного назначения Мексидола® в динамике, %

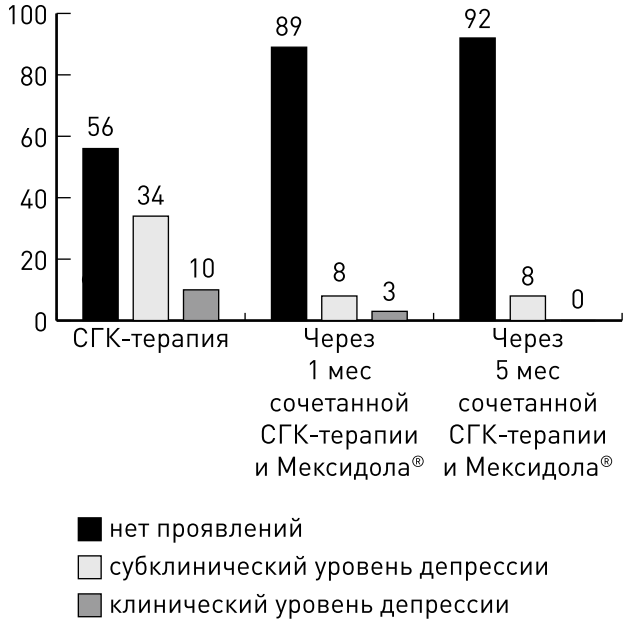
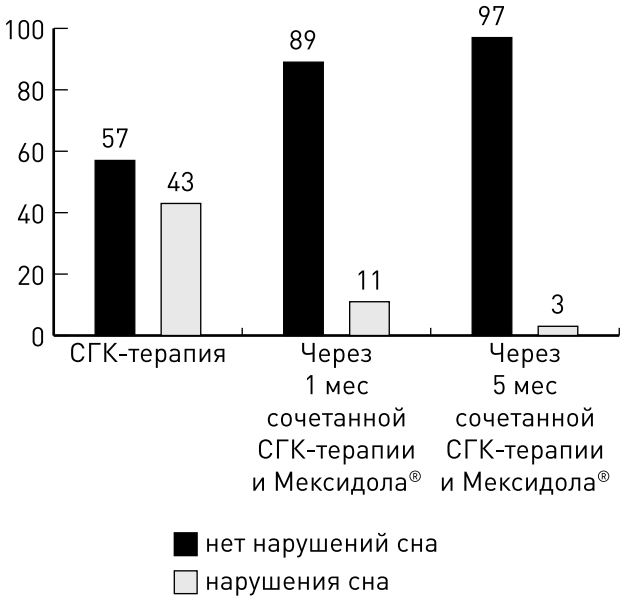


Рис. 4. Анализ нарушений сна у пациентов с саркоидозом, получающих СГК-терапию, на фоне дополнительного назначения Мексидола® в динамике, %



ЛИТЕРАТУРА

1. Листопадова М.В. Изменения состояния антиоксидантной системы на фоне терапии саркоидоза органов дыхания. Вестник Смоленской медицинской академии (Спецвыпуск). 2014: 37–39.
2. Визель А.А. Азбука саркоидоза. Беседа четвертая. Саркоидоз: что и как мы лечим. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013: 3: 63–65.
3. Борисов С.Е. и соавт. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания. М.: НИИФП ММА, 2006. 55 с.

ДИНАМИКА НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ СИСТЕМНОЙ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ И НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ МЕКСИДОЛ®

О.А. ЛИСУТИНА, Л.А. ЕФАНОВА, Т.А. УСАЛЕВА, О.А. ПАНЧЕНКО, В.Д. ЗАЙЦЕВ, Н.Э БАДАЛОВА

МБУЗ «Городская больница скорой медицинской помощи», неврологическое отделение для больных с острым нарушением мозгового кровообращения, г. Ростов-на-Дону

Цель – оценить эффект добавления нейропротективной терапии к тромболитической терапии (ТЛТ) у пациентов с ишемическим инсультом.

Материал и методы. Основной группе больных (n=10) был проведен системный тромболизис с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (tPA) в соответствии с протоколом, а также нейропротективная терапия с препаратом Мексидол® по 10 мл внутривенно капельно. Контрольная группа получала только ТЛТ.

Результаты и заключение. При проведении системной ТЛТ tPA в сочетании с нейропротективной терапией препаратом Мексидол® у больных, перенесших ишемический инсульт, отмечается более значительный регресс неврологического дефекта, снижение степени функциональной дезадаптации и повышение мобильности, чем при проведении только ТЛТ. Это способствует сокращению срока госпитализации и снижению инвалидизации данного контингента пациентов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, тромболитическая терапия, нейропротективная терапия, Мексидол®.

Цель – оценить динамику неврологических показателей при системном введении рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (tPA) и при проведении нейропротективной терапии у пациентов с ишемическим инсультом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Основную группу составили 10 пациентов (5 мужчин и 5 женщин) среднего возраста 59 лет, госпитализированные в стационар в течение первых 3 ч от дебюта заболевания. В контрольную группу вошли 10 пациентов, сопоставимых по полу и возрасту, госпитализированных в стационар в период от 5 и 6 ч с момента развития симптомов инсульта.

Все пациенты обследованы по единому алгоритму оценки состояния больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) согласно приказу Минздравсоцразвития России от 15.11.2012 № 928:

- оценке общего состояния и неврологического статуса;
- выполнению ЭКГ;
- забору крови для определения количества тромбоцитов, содержания глюкозы в периферической крови, международного нормализованного отношения (МНО), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ);
- компьютерной томографии (КТ) головного мозга;
- ультразвуковой допплерографии (УЗДГ) экстра- и интракраниальных сосудов головного мозга;
- оценке состояния по шкалам инсульта Национального института здоровья (NIHSS), Глазго, Ренкина, индексу Ривермид.

Основной группе проведен системный тромболизис с использованием tPA в соответствии с протоколом, а также нейропротективная терапия с препаратом Мексидол® по 10 мл внутривенно капельно. Контрольная группа получала только тромболитическую терапию (ТЛТ).

С первых суток госпитализации в каждой группе осуществлялся комплекс мероприятий по

предупреждению развития повторного ОНМК. Специалистами мультидисциплинарной бригады отделения осуществлялась индивидуальная реабилитационная программа. Всем пациентам проводилась оценка показателей шкал при поступлении, через 24 ч и по окончании срока госпитализации. Полученные данные были статистически обработаны.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании проведенных исследований всем пациентам выставлен диагноз «ОНМК, ишемический инсульт», определена тактика ведения. Тяжелой сопутствующей соматической патологии в обеих группах не выявлено.

В основной группе при поступлении средние показатели составили:
- по шкале Глазго – 10 баллов;
- по шкале NIHSS – 18,6 баллов;
- по шкале Ренкина – 4,3 балла;
- индекс Ривермид – 2,2 балла.

В сравнении с основной группой в группе контроля при поступлении пациентов достоверных различий по средним показателям не отмечалось. Через 24 ч как в основной группе после проведения ТЛТ и на фоне продолжающейся нейропротективной терапии, так и в контрольной группе на фоне проведения только ТЛТ отмечалась положительная динамика по всем шкалам и индексу Ривермид. В то же время в основной группе в сравнении с контрольной эта тенденция была более выражена. Так, при поступлении пациентов на лечение неврологические показатели у них были следующими: шкала NIHSS – 13 (27%) и 18 (3%) баллов, шкала Ренкина – 2 (35%) и 4 (2%) балла, индекс Ривермид – 2 (32%) и 2 (5%) в основной и контрольной группах соответственно (процент к показателям при поступлении). При выписке пациентов те же показатели в основной и контрольной группах составляли:
- шкала NIHSS – 9,4 (49%) и 16,2 (13%);
- шкала Ренкина – 2,0 (53%) и 3,8 (12%);
- индекс Ривермид 9,7 (34%) и 3,7 (68%).

Значимых различий по шкале Глазго через 24 ч с момента начала терапии к моменту выписки среди пациентов в основной и контрольной группах достоверно не отмечалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении системной ТЛТ tPA в сочетании с нейропротективной терапией препаратом Мексидол® у пациентов, перенесших ОНМК по ишемическому типу, отмечается более значительный регресс неврологического дефекта (по шкале NIHSS), снижение степени функциональной дезадаптации (по шкале Ренкина) и повышение мобильностьи (по индекс Ривермид), чем при проведении только ТЛТ. Это способствует сокращению срока госпитализации и снижению инвалидизации данного контингента пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виберс Д., Фейгин В., Браун Р. Инсульт. Клиническое руководство. М.: Бином; СПб.: Диалект, 2005. 608 с.
2. Стаховская Л.В. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. М.: МЕДпресс-информ, 2017. 208 с.

ДИАГНОСТИКА И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПОСТИНСУЛЬТНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АФАЗИЯМИ

Е.Б. ЛИХАЧЕВА, Ю.Б. МЕЩЕРЯКОВА
Кафедра нервных болезней ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Цель работы – совершенствование диагностики афазий при церебральном инсульте, выявление и изучение особенностей постинсультной депрессии у пациентов с афатическими нарушениями.

Материал и методы. Обследовано 115 пациентов с афазиями, вызванными церебральным инсультом (65 мужчин и 50 женщин, средний возраст составил 67,7±11,1 года) в остром периоде инсульта и в динамике в раннем восстановительном периоде – 103 пациента (89,6%). Депрессивные расстройства выявлены у 53,4% пациентов с афазией в раннем восстановительном периоде инсульта.

Результаты. Постинсультная депрессия коррелирует с тяжестью неврологического (R=0,49, p <0,0001) и речевого дефицитов (R=-0,54, p <0,0001), а также степенью повседневной активности. К предикторам развития депрессии у пациентов с афазией в раннем восстановительном периоде инсульта относятся низкий уровень независимости по индексу Бартела, выраженный речевой и неврологический дефицит.

Заключение. Диагностика депрессии у пациентов с афазией затруднена в связи с низкой коммуникативной функцией больного, необходимо использование специальных шкал, в частности Шкалы депрессии при афазии (Aphasic Depression Rating Scale, ADRS). Применение антиоксидантов, и в частности препарата Мексидол®, в составе комплексного лечения церебрального инсульта может уменьшить риск возникновения постинсультной депрессии.

Ключевые слова: афазия, церебральный инсульт, постинсультная депрессия, шкала ADRS, Мексидол®.

Проблема цереброваскулярных заболеваний в последние десятилетия является весьма актуальной в связи с их широкой распространенностью, ростом показателей смертности и инвалидизации. На фоне всех проявлений церебрального инсульта (ЦИ) особого внимания заслуживают афазии, возникающие примерно у трети (20–38%) пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения, затрудняющие коммуникативную функцию больных и приводящие к нарушениям их социальных взаимодействий. Афатические нарушения, как правило, затрагивают разные уровни организации речи, тем самым вызывая дезинтеграцию всей психической сферы человека, нарушение его трудоспособности и социальную депривацию. Выраженность речевых нарушений при афазии зависит от локализации и величины очага поражения, а также от особенностей остаточных и функционально сохранных элементов речевой деятельности.

В России общепринятой является нейропсихологическая классификация, выделяющая 7 форм афазии:

1. эфферентная моторная;
2. афферентная моторная;
3. динамическая;
4. сенсорная;
5. акустико-мнестическая;
6. амнестическая;
7. семантическая.

В англоговорящих странах и странах Западной Европы главным образом используется деление афазий на плавный (fluent) и неплавный (non-fluent) типы. Плавные (рецептивные) афазии включают афазию Вернике, проводниковую, транскортикальную сенсорную и аномическую (данный вид афазии характеризуется неспособностью пациентов называть объекты и части тела при нормальном понимании речи, а также сохранной экспрессивной и повторной речи). К неплавным (экспрессивным) афазиям относят-

ся афазия Брока, транскортикальная моторная и тотальная афазия (при этом типе афазии у пациентов имеются нарушения всех компонентов речи – спонтанной, номинативной, отраженной, понимания смысла слов).

У больных ЦИ в восстановительный период отмечается снижение кровоснабжения и метаболизма мозга. Это обусловлено изменениями окислительно-восстановительных процессов, угнетением антиоксидантной системы, нарушениями фосфолипидного обмена на уровне клеточных мембран и депрессией отдельных нейромедиаторных систем, в частности ГАМК-ергических. Перенесенный ЦИ не является окончательно завершенным патологическим процессом в головном мозге, восстановительный период довольно длительный. Мозговая катастрофа в ряде случаев служит своеобразным пусковым механизмом для развития повторного инсульта, прогрессирования гипоксии, хронического ишемического процесса.

Антиоксидантные препараты достаточно давно применяются при ЦИ: они рекомендованы к использованию во всех периодах ЦИ, положительный эффект от них показан во многих научных исследованиях. Антиоксидант, ингибитор свободных радикалов, мембранопротектор Мексидол® (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат) уменьшает активацию перекисного окисления липидов, повышает активность антиоксидантной системы, активируя физиологическую систему ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза, ферменты системы глутатиона). Мексидол® подвергается метаболизму в печени, и в процессе его гидролиза из него освобождается сукцинат. Протективное действие препарата в печени можно объяснить его мембраностабилизирующим действием, которое проявляется угнетением перекисного окисления липидов мембран и изменением их фосфолипидного состава, а также нормализацией функционирования мембраносвязанных ферментов. Наряду с этим сукцинат Мексидола® легко проникает в клетки и окисляется в цикле трикарбоновых кислот, что способствует поддержанию уровня макроэргов при стрессорной гипоксии.

Нейропротекторное действие Мексидола® проявляется:

- восстановлением нарушенных при различной патологии структуры и функций мембран;
- модулирующим влиянием на мембраносвязанные ферменты, ионные каналы, транспортеры нейромедиаторов, рецепторные комплексы, в том числе бензодиазепиновый, ГАМК, ацетилхолиновый;
- оптимизацией синаптической передачи между структурами ЦНС.

Мексидол® улучшает мозговой метаболизм и кровоснабжение мозга, реологические свойства крови, деятельность иммунной системы, подавляет агрегацию тромбоцитов. Антигипоксическое действие препарата заключается в снижении потребности нейронов в кислороде в условиях гипоксии. Мексидол® обладает также антиатерогенными свойствами, вызывая регрессию атеросклеротических изменений в артериях и восстанавливая липидный гомеостаз путем уменьшения уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), замедляет процесс старения. Он обладает церебропротекторным, противогипоксическим, транквилизирующим, антистрессорным, ноотропным (улучшение памяти, внимания, умственной работоспособности), антиалкогольным, противосудорожным, противопаркинсоническим, вегетотропным эффектами. У препарата отсутствуют побочные эффекты (кроме индивидуальной непереносимости), он имеет низкую токсичность. В целом механизм действия Мексидола® определяется антиоксидантными свойствами, способностью стабилизировать биомембраны клеток, активировать энергосинтезирующие функции митохондрий, модулировать работу нейрорецепторов и прохождение ионных токов, улучшать синаптическую передачу и межструктурные связи мозга.

Помимо медикаментозного лечения, проводимого при ЦИ, пациенты с афазией нуждаются в логопедической и нейропсихологической коррекции. При этом раннее начало логопедической терапии коррелирует с лучшим восстановлением речи, поскольку активизирует спонтанный процесс восстановления нарушенных функций.

В основе реабилитационных методик лежат механизмы нейропластичности – способности нервной системы к качественному и количественному ремоделированию и изменению нейрональных связей. Многократное выполнение определенных заданий приводит к запуску нейрональных перестроек, что в итоге приводит к закреплению того или иного стереотипа и в дальнейшем к улучшению функции. На данный момент нет четких рекомендаций относительно начала и интенсивности реабилитации пациентов с острым ЦИ, однако большое количество исследований указывают на целесообразность как можно более раннего начала мероприятий и наличие дозозависимого эффекта от их применения.

Особый интерес вызывает исследование динамики восстановления нарушенных функций в раннем восстановительном периоде инсульта, а также формирование и развитие новых симптомов, в частности появление постинсультной депрессии (ПД). Различные аспекты постинсультных депрессивных расстройств активно изучаются последние десятилетия. При этом депрессия остается редко диагностируемым и, как следствие, нелеченым осложнением инсуль-

та. Это можно связать с тем, что в неврологической практике, как правило, преобладают стертые хронические формы депрессии, маскированная депрессия и легко выраженные депрессивные расстройства, что еще более затрудняет диагностику этой нозологии. Имеются данные об ассоциации ПД с увеличенным сроком госпитализации, замедленной реабилитацией, снижением социальной активности, ухудшением качества жизни и неблагоприятным исходом ЦИ.

Цель исследования – совершенствование диагностики афатических расстройств при ЦИ, определение условий формирования постинсультной депрессии у пациентов с афатическими нарушениями в раннем восстановительном периоде ЦИ, исследование степени выраженности депрессивного синдрома, его корреляции с другими клиническими проявлениями ЦИ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа основана на анализе результатов клинического наблюдения 115 пациентов с афатическими нарушениями, вызванными ЦИ, находившихся на лечении в неврологических отделениях ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 9» (клиническая база кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России) и ГАУЗ «Энгельсская городская больница № 2».

Критерии включения в исследование: диагноз ЦИ (инфаркт головного мозга/внутримозговое кровоизлияние) в доминантной гемисфере, отсутствие изменения сознания, наличие речевых нарушений афатического характера.

Критерии исключения из исследования: сочетанные формы геморрагического инсульта, острая психотическая продуктивная симптоматика (бред, психоз, галлюцинации), воспалительные, инфекционные, онкологические заболевания головного мозга; черепно-мозговые травмы средней и тяжелой степеней тяжести в анамнезе, эпилепсия.

Состояние больных оценивали в остром периоде инсульта (в первые 4 сут поступления пациента в стационар) на основании общесоматического и неврологического статусов, данных дополнительных и лабораторных исследований. Обследование в остром периоде инсульта включало оценку неврологического дефицита по Шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS), оценку независимости – по индексу Бартела. Степень тяжести афазии определяли с помощью Опросника речи (Speech Questionnaire, N. Lincoln, D. Wade), включающего вопросы для оценки экспрессивного (SQ ЭР) и импрессивного (SQ ИР) компонентов речи. Также проводилось нейропсихологическое обследование речевого статуса с определением вида афазии по методике Е.Д. Хомской. Инструментальные методы исследования включали нейровизуализацию (компьютерная томография/магнитно-резонансная терапия), ультразвуковое исследование церебральной гемодинамики (дуплексное исследование магистральных сосудов головы) в первые 3–4 сут поступления пациента в стационар.

Все пациенты получали медикаментозное лечение в соответствии со Стандартами оказания специализированной медицинской помощи при ЦИ (2007, 2012). 95 человек (82,6%) в остром периоде инсульта в состав комплексной терапии получали Мексидол® по 5 мл (250 мг) внутривенно курсом 7–12 инъекций. Всем пациентам этот препарат был включен в комплекс медикаментозной терапии программы нейрореабилитации в дозе 400–600 мг/сут перорально в течение 1 мес. Катамнестическое наблюдение осуществлялось в раннем восстановительном периоде ЦИ через 2,5–3 мес на амбулаторном этапе.

В остром периоде ЦИ в соответствии с этиологией распределение пациентов выглядело следующим образом:

- инфаркт головного мозга (ИМ) – 93 пациента (80,9%);
- внутримозговое кровоизлияние (ВМК) – 22 пациента (19,1%).

Мужчин в исследовании было 65 человек (56,5%), женщин – 50 (43,5%). Средний возраст пациентов составил 67,7±11,1 года, Me=70 (59–76): у женщин – 71,9±9 лет, Me=72 (65–79), у мужчин – 64,4±11,4 года, Me=64 (55–74).

В динамике через 2,5–3 мес на амбулаторном этапе раннего восстановительного периода ЦИ повторно обследованы 103 пациента с афатическими нарушениями из 115 (89,6%), в возрасте от 42 до 87 лет (средний возраст 67,7±10,5, Me=70 (59–75)). Из 12 пациентов, не прошедших повторное обследование, 11 отказались по различным причинам, 1 пациент скончался. Таким образом, структура группы пациентов, обследованных в динамике, выглядела следующим образом:

- ИМ – 85 человек (82,5%);
- ВМК – 18 человек (17,5%).

Среди них было 58 мужчин (56,3%) и 45 женщин (43,7%).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. Результаты представлены в виде M±s; Me (25%; 75%), достоверность различий между двумя независимыми группами оценивали по критерию Манна–Уитни, между двумя зависимыми группами – Вилкоксона. Для проведения корреляционного анализа использовался метод ранговой корреляции Спирмена (R). Силу корреляционной связи интерпретировали по шкале Чеддока ($0,1<R<0,3$ – слабая; $0,3<R<0,5$ – умеренная; $0,5<R<0,7$ – заметная; $0,7<R<0,9$ – высокая; $0,9<R<1,0$ – весьма высокая).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В остром периоде ЦИ афатические нарушения наблюдались у всех пациентов (n=115). Более чем у половины больных (73 человек, 63,5%) отмечалась афферентная моторная афазия, у 28 (24,3%) – эфферентная моторная, у 5 (4,35%) – сенсорная, у 2 человек (1,74%) – динамическая, у 1 человека (0,87%) – оптико-мнестическая. У 6 пациентов (5,22%) спектр выявляемых речевых нарушений не укладывался в рамки какого-либо одного типа афазии, в том числе наблюдались 3 случая (2,6%) сочетания афферентной моторной и акустико-мнестической афазии, а также по одному случаю (по 0,87%) сочетаний эфферентной моторной и динамической, оптико-мнестической и афферентной моторной, а также эфферентной моторной и акустико-мнестической афазии.

Пациенты с ИМ и ВМК были сопоставимы по неврологическому дефициту, степени независимости и речевой дисфункции, при достоверных различиях в отношении возраста (средний возраст пациентов с ВМК – 61,5±8,98 года, Me = 60 (54–66); с ИМ – 69,1±11 лет, Me = 71 (61–77); p <0,01).

По результатам нейровизуализации у 94 человек (81,7%) имелся единичный левосторонний очаг, в том числе у 72 пациентов с ИМ и у всех пациентов с геморрагическим инсультом (22 человека). У 8 пациентов (6,96%) выявлено несколько левополушарных очагов, при этом они либо располагались близко друг к другу и носили «сливной» характер, либо один из очагов не имел клинических проявлений. Двое больных (1,7%) имели очаги в обоих полушариях, которые располагались с двух сторон на уровне подкорковых ядер, при этом правосторонние очаги в обоих случаях были «немыми». У оставшихся 11 человек (9,57%) ни первичная, ни повторная (на 3–4 сут) нейровизуализация не выявила очагов острого ЦИ.

Таблица 1. Показатели возраста, речевой функции, неврологического дефицита, степени независимости и их корреляционных связей в остром периоде церебрального инсульта (M±s; Me (25%; 75%))

ПОКАЗАТЕЛИ	ВСЕ ПАЦИЕНТЫ (N=115)	«ГРУППА СООТВЕТСТВИЯ», Г-1 (N=56)	«ГРУППА РАСХОЖДЕНИЯ», Г-2 (N=59)
I. Возраст	67,7±11,1; 70 (59–76)	68,7±10,9; 72 (60–76,5)	66,7±11,3; 65 (59–74)
2. NIHSS	8,8±4,97; 7 (5–13)	9,66+5,26; 9 (5–14)	7,98+4,57; 7 (5–10)
3. SQ**	14,17±4,8; 17(11–18)	10,57±6,38; 10,5 (4–17)	13,95±5,2; 16 (11–18)
4. SQ ЭР**	10,1±4; 13 (7–13)	7,09±5,5; 8 (1–13)	9,97±4,29; 13 (7–13)
5. SQ ИР*	4,09±1; 4 (3–5)	3,48±1,16; 3,5 (2,5–4,5)	3,98±1,18; 4 (3–5)
6. Индекс Бартела	56,8±33; 65 (15–85)	52,95 + 34,78; 60 (12,5–80)	60,4+31,05; 70 (45–80)
Степень выраженности корреляционных связей			
1 и 2	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
1 и 3	R=-0,18, p <0,05	Отсутствует	R=-0,33, p <0,05
1 и 4	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
1 и 5	R=-0,25, p <0,01	Отсутствует	R =-0,42, p <0,001
1 и 6	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
2 и 3	R=-0,795, p <0,01	R=-0,86, p <0,0001	R=-0,73, p <0,0001
2 и 4 #	R=-0,79, p <0,01	R=-0,86, p <0,0001	R=-0,7, p <0,0001
2 и 5	R=-0,68, p <0,01	R=-0,65, p <0,0001	R=-0,69, p <0,0001
2 и 6 ##	R=-0,9, p <0,01	R=-0,94, p <0,0001	R=-0,836, p <0,0001
3 и 6 #	R=0,67, p <0,01	R=0,78, p <0,0001	R=0,55, p <0,0001
4 и 6 #	R=0,68, p <0,01	R=0,79, p <0,0001	R=0,57, p <0,0001
5 и 6	R=0,55, p <0,01	R=0,53, p <0,0001	R=0,55, p <0,0001

Примечание: * – статистически значимые различия между Г-1 и Г-2, p <0,05, ** – p <0,001 (критерий Манна–Уитни); # – критерий достоверности различий между коэффициентами корреляции в Г-1 и Г-2, p<0,05, ## – p<0,01.

Сокращения: NIHSS – Шкала инсульта Национального института здоровья; SQ – Опросник речи (Speech Questionnaire, N. Lincoln, D. Wade); SQ ЭР – вопросы для оценки экспрессивного компонента речи; SQ ИР – вопросы для оценки импрессивного компонента речи.

Оценка церебральной гемодинамики свидетельствовала о гипоперфузии в бассейне левой средней мозговой артерии (СМА). У всех пациентов (n=115) выявлена асимметрия мозгового кровообращения на уровне внутренней сонной артерии (ВСА) и СМА с преимущественным снижением линейной скорости кровотока слева на уровне СМА (слева 49,68±7,04, Me=51 (44–52); справа 53,66±6,8, Me=57 (46–58), p <0,001) и относительным повышением на уровне ВСА слева линейной скорости кровотока (слева 41,8±4,7, Me=43 (40–43); справа 40,48±4,8, Me=40 (39–40), p <0,001) и индекса резистентности (слева 0,77±0,06, Me=0,8 (0,7–0,8); справа 0,69±0,05, Me=0,7 (0,7–0,7), p <0,001).

В зависимости от клинико-нейровизуализационного соответствия типа афазии нейровизуализационной локализации очага все пациенты были разделены на две группы (Г-1, Г-2), сопоставимые по полу, возрасту, неврологическому дефициту и степени повседневной независимости. При этом в «группе соответствия» (Г-1) наблюдался достоверно более выраженный речевой дефицит, нежели в «группе расхождения» (Г-2). К тому же в Г-2 были также выявлены достоверно более тесные корреляционные связи между показателями речевого дефицита (SQ, SQ ЭР, SQ ИР), общей тяжестью неврологических проявлений инсульта (NIHSS) и активностью в повседневной жизни (индекс Бартела). С другой стороны, в группе Г-2 (как и среди всех пациентов) была получена отрицательная корреляционная связь между возрастом пациентов и степенью сохранности речевой функции в целом, а также возрастом и степенью сохранности понимания речи в частности (*табл. 1*).

Обследование пациентов в раннем восстановительном периоде ЦИ выявило статистически достоверную (по критерию Вилкоксона) положительную динамику по всем клиническим шкалам (*табл. 2*).

Пациенты из Г-1, по сравнению с Г-2, имея изначально более выраженный речевой дефицит, отличались тенденцией к достоверно более интенсивному восстановлению речевой функции, на фоне сопоставимой динамики неврологического дефицита (NIHSS) и уровня независимости (индекс Бартела). Выявленные ассоциативные и корреляционные связи как в целом (n=103), так и в группах имели устойчивый характер и прослеживались как в остром, так и раннем восстановительном периоде ЦИ.

Особое внимание в программе обследования пациентов с ЦИ в раннем восстановительном периоде было уделено выявлению депрессивных расстройств при помощи Шкалы депрессии при

Таблица 2. Показатели клинических шкал и их корреляция у пациентов с наличием и отсутствием депрессии (M±s; Me (25%; 75%))

ПОКАЗАТЕЛИ ШКАЛ	ВСЕ ПАЦИЕНТЫ (N=103)	ПАЦИЕНТЫ С ПОСТИНСУЛЬТНОЙ ДЕПРЕССИЕЙ (N=55)	ПАЦИЕНТЫ БЕЗ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ ДЕПРЕССИИ (N=48)
1. ADRS	9,6±4,08; 9 (7–12)	12,67±2,98; 12 (10–15)	6,17±1,68; 6,5 (5–8)***
2. SQ	14,7±4,6; 17 (12–18)	12,98±5,02; 14 (8–18)	16,73±2,9; 18 (17–18)***
3. SQ ЭР	10,5±3,8; 13 (8–13)	9,22±4,2; 10 (5–13)	12,06±2,4; 13 (12–13)**
4. SQ ИР	4,2±0,97; 4 (3–5)	3,76±1,04; 4 (3–5)	4,65±0,64; 5 (4–5)***
5. NIHSS	6,2± 4,2; 5 (3–9)	7,8±4,6; 6 (4–12)	4,38±2,9; 4 (2–5)**
6. Индекс Бартела	73,8±27,4; 85 (60–95)	65,8±29,9; 70 (35–95)	82,9±21,0 1; 90 (70–100)*
Корреляция			
1 и 2	R=-0,54, p <0,0001	R=-0,42, p <0,01	R=-0,23, p=0,12
1 и 3	R=-0,48, p <0,0001	R=-0,41, p <0,01	R=-0,21, p=0,16
1 и 4	R=-0,52, p <0 0001	R=-0,36, p <0,01	R=-0,14, p=0,36
1и 5	R=0,49, p <0,0001	R=0,42, p <0,01	R=0,3, p <0,05
1 и 6	R=-0,4, p <0,0001	R=-0,31, p <0,05	R=-0,33, p <0,05

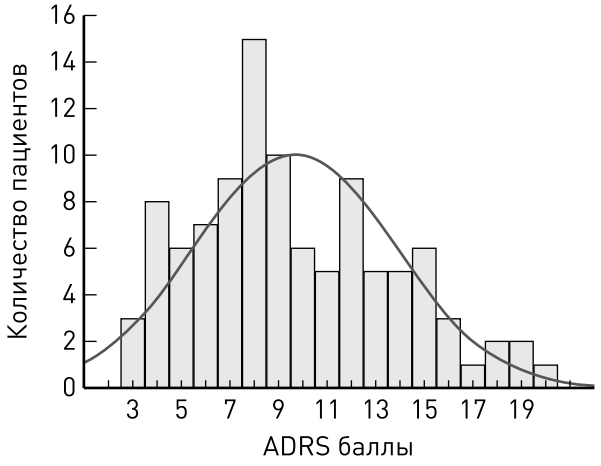
Примечания: статистически значимые различия между пациентами из групп с наличием и отсутствием постинсультной депрессии (критерий Манна–Уитни):* p <0,01; **p <0,001;***p <0,0001.

Сокращения: ADRS – Шкала депрессии при афазии (Aphasic Depression Rating Scale); SQ – Опросник речи (Speech Questionnaire, N. Lincoln, D. Wade); NIHSS – Шкала инсульта Национального института здоровья; SQ ЭР – вопросы для оценки экспрессивного компонента речи; SQ ИР – вопросы для оценки импрессивного компонента речи.

афазии (Aphasic Depression Rating Scale), подтвердившей свою валидность и надежность в проводимых исследованиях. Средний балл по шкале ADRS среди всех пациентов составил 9,6±4,08; Me=9 (7–12), при этом у 55 пациентов из 103 (53,4%) была диагностирована депрессия (⩾9 баллов по данной шкале; 12,67±2,98; Me=12 (10–15); у 48 пациентов (46,6%) депрессивный синдром отсутствовал (6, 17±1,68; Me=6,5 (5–8)).

Не выявлена зависимость депрессивного синдрома ни от гендерной принадлежности, ни от вида ЦИ. Так, среди мужчин пациенты с наличием и отсутствием постинсультной депрессии распределились поровну по 29 человек (50%); у женщин такое расстройство выявлено у 26 человек из 45 (57,8%); p=0,42. Средние показатели по данной шкале: мужчины – 9,2±3,99; Me=8,5 (6–12); женщины – 10,16±4,18; Me=10 (7–13); p=0,26). Среди пациентов с геморрагическим инсультом постинсультная депрессия выявлена у 8 из 18 пациентов (44,4%), среди пациентом с инфарктом головного мозга – у 47 из 85 (55,3%); p=0,38. Различия между показателями по шкале ADRS также были незначительными (для геморрагического инсульта 9±3,69; Me=8 (6–13), для инфаркта головного мозга ИМ 9,78±4,6; Me=9 (7–12); p=0,52) (*рис.*).

Рис. Показатели депрессивного синдрома по шкале ADRS у пациентов в раннем восстановительном периоде церебрального инсульта (n=103)



Таким образом, степень постинсультной депрессии тем выше, чем более выражены речевые нарушения и неврологический дефицит пациента и чем менее независим он в повседневной жизни. Следовательно, низкий уровень независимости по индексу Бартела, высокий речевой и неврологический дефицит можно отнести к предикторам развития депрессии у пациентов с афатическими расстройствами в раннем восстановительном периоде ЦИ (см. *табл. 2*).

Обращает на себя внимание и то, что среди пациентов с наличием и отсутствием постинсультной депрессии наблюдали сопоставимые корреляционные взаимосвязи между степенью выраженности депрессивного синдрома (ADRS) и уровнем неврологического дефицита (NIHSS) (p=0,5), а также шкалой ADRS и степенью ежедневной независимости (индекс Бартела) (p=0,91). С другой стороны, отрицательная корреляция между показателями шкалы ADRS и степенью сохранности речевой функции прослеживалась только в группе больных с наличием постинсультного депрессивного синдрома. Полученные данные подчеркивают важность проведения своевременного скрининга постинсультной депрессии среди пациентов с афатическими расстройствами в целом и ценность разработанной нами русскоязычной версии шкалы ADRS в частности.

Следует отметить, что более половины пациентов, обследованных в раннем восстановительном периоде ЦИ, утверждали, что полностью выполняли рекомендации по нейрореабилитации. В частности, Мексидол® принимали 78 из 103 человек (75,7%) в дозе 400–600 мг в сутки в течение 1 мес. При этом выяснилось, что больные, у которых сформировалась постинсультная депрессия в раннем восстановительном периоде ЦИ (n=55) в 76% случаев (19 человек), воздержались от приема антиоксидантов, тогда как пациенты без проявлений постинсультной депрессии не принимали Мексидол® лишь в 12,5% случаев (6 человек), p <0,01.

ЗАКЛЮЧЕНИЯ

1. Выраженность афатических нарушений, вызванных ЦИ, коррелирует с возрастом, выраженностью неврологического дефицита и степенью ежедневной независимости.
2. Частота встречаемости клинико-нейровизуализационных «расхождений» при афазии значительна и составляет 51,3% обследованных нами пациентов. Такие «расхождения» включают случаи несоответствия кортикального очага поражения предполагаемому при данном типе афазии (4,3%), подкорковые очаги, располагающиеся вне лингвистических зон по А.Р. Лурия (37,4%), отсутствие очага ЦИ по данным нейровизуализации (9,6%).
3. Разработанная русскоязычная версия шкалы Aphasic Depression Rating Scale (ADRS) служит надежным и валидным инструментом для проведения скрининга на наличие депрессии у пациентов с афатическими расстройствами в раннем восстановительном периоде ЦИ.
4. Депрессивные расстройства встречаются более чем у половины пациентов (53,4%) с афатическими нарушениями в раннем восстановительном периоде ЦИ. Постинсультная

депрессия коррелирует с тяжестью неврологического (R=0,49, p <0,0001) и речевого дефицитов (R=-0,54, p <0,0001), а также степенью повседневной активности (R =-0,4, p <1,0001), при этом низкий уровень независимости по индексу Бартела, высокий речевой и неврологический дефициты (по SQ и NIHSS) являются предикторами развития депрессивного синдрома у пациентов с афатическими расстройствами в раннем восстановительном периоде ЦИ. Зависимость депрессивного синдрома от возраста, гендерной принадлежности, вида ЦИ, вида афазии, а также принадлежности к группам нейровизуализационного сопоставления (Г-1 и Г-2) не выявлена.

5. В связи с тесной взаимосвязью между восстановлением нарушенных в результате ЦИ функций и формированием постинсультной депрессии, а также с целью вторичной профилактики повторного ЦИ и прогрессирования гипоксических процессов в головном мозге в качестве медикаментозной составляющей программы реабилитации в раннем восстановительном периоде ЦИ показаны повторные курсы антиоксидантных препаратов для парентерального или перорального применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белова А.Н. Нейрореабилитация. М.: Антидор, 2000. 568 с.
2. Белова А.Н. Шкалы и опросники в неврологии нейрохирургии. М., 2004. 432 с.
3. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л. и соавт. Депрессия в неврологической практике, 3-е изд. М.: МИА, 2007. 197 с.
4. Гудкова В.В., Стаховская Л.В., Кирильченко Т.Д. и соавт. Ранняя реабилитация после перенесенного инсульта. Consilium medicum. 2005; 2, 2005: 4–8.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 586 с.
6. Дамулин И.В. Основные механизмы нейропластичности и их клиническое значение. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009; 4: 4–8.
7. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Нейропластичность: патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2009. Т. 4. С. 78–85.
8. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных // М.: МЕДпресс-информ, 2008. 560 с.
9. Кравцова Е.Ю., Мартынова Г.А. Мексидол в комплексной терапии инсульта у лиц трудоспособного возраста // Материалы научно-практической конференции. Т. 1. М., 2005. С. 215–224.
10. Лурия А.Р. Травматическая афазия // М.: изд-во АМН СССР, 1947. 384с.
11. Мещерякова Ю.Б., Шоломов И.И., Лихачева Е.Б. и др. Разработка русской версии опросника ADRS (Aphasic Depression Rating Scale) для выявления депрессии у пациентов с афазиями// Вестник Санкт-Петербургского университета. 2014. Серия 12. Вып. 1. С. 33–40.
12. Нейропсихологическая диагностика. Под ред. Хомской Е.И. 2007. Ч. 1. 64 с.; ч. 2. 48 с.
13. Скворцова В.И., Стаховская Л.В. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. Т. 18. С. 47–54.
14. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Основы профилактики // М.: Медпресс- информ, 2006. С. 254.
15. Трошин В.Д., Густов А.В., Трошин О.В. Острые нарушения мозгового кровообращения // Н. Новгород, изд-во НГМА, 2000. 440 с.
16. Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С. Реабилитация больных с постинсультной депрессией // Атмосфера. Нервные болезни. 2005. № 3. С. 22–24.
17. Шохор-Троцкая М.К. Коррекционно-педагогическая работа при афазиях // М.: Институт общегуманитарных исследований, 2002. 182 с.
18. Astrom M., Adolfsson R., Asplund K. Major depression in stroke patient: a 3-year longitudinal studi // Stroke, 1993. Vol. 24. P. 976–982.
19. Berg A. Palomaki H, Lehtihalmes M. et al. Poststroke depression in acute phase alter stroke // Cerebrovasc. Dis., 2001. Vol. 12. P. 14–20.
20. Bhogal S.K., Teasell R., Speechley M. Intensity of aphasia therapy, impact on recovery // Stroke, 2003. Vol. 34. P. 987–993.
21. Benaim C., Cailly B., Perennou D., Pelissier J. Validation of the aphasic depression rating scale // Stroke. 2004. 35. P. 1692–1696.
22. Benaim C., Decavel P., Bentabet M. et al. Sensivity to change of two depression rating scales for stroke patients//Clinical reabilitation, 2010. Mar. Vol. 24. № 3. P. 251–257.

23. Chemerinski E., Robinson R.G., Arndt S., Kosier J.T. The effect of remissionof poststroke depression on activites of dadly living in a double-blind randomized reatment study // J. Nevr. Ment. Dis., 2001. Vol. 189. № 7. P. 421–425.
24. Diserens K., Michel P., Bogousslavsky J. Early mobilization alter stroke: Review of the literature // Cerebrovasc. Dis., 2006. Vol. 22. P. 183–190.
25. Engelter S.T., Gostynski M., Papa S. et al. Epydemiologi of aphasia attributable to first ischemic stroke: Incidence, severity, fluency, etiology, and thrombolysis // Stroke, 2006. Vol. 37. P. 1379–1384.
26. Hackett M.L., Anderson C.S., House A.O. et al. Interventions for Preventing Depression After Stroke // Stroke, 2009. Vol. 40. P. 485–486.
27. Luengo-Fernandez R., Gray A.M., Rothwell P.M. Costs of stroke using patient-level data:a critical rewiev of the literature // Stroke, 2009. Vol. 40. P. 18–23.
28. Saur D., Lange R., Baumgaertner A. et al. Stroke in South America: A Systematik Reviev of Incidense, Prevalence, and Stroke Subtypes // Stroke, 2006. Vol. 34. P. 2103–2107.
29. Starostzik C. Alter stroke and other brain lesions. Option in aphasia// M.M.W. Fortchr. Med., 2013. May 2. Vol. 155 (8). P. 18–20.
30. Tang W.K., Chen Y., Liang H. et al. Cerebral microbleds as a predictor of 1-year outcome of poststroke depression// Stroke, 2014, Yan. Vol. 45(1). P. 77–81.
31. Tatemichi T.K., Desmond D.W., Stern Y. et al. Cognitive imprairment alter stroke: frequency, patterns, and relationship to functional abilities // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1994.Vol. 57. P. 202–207.
32. Wertz R.T., Dronkers N.F., Ogar J. Aphasia: the classical syndrome// In: MIT Encyclopedia of communication Sciences and Disordres. Cambridge:MIT Press, 2003. P. 249–252.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ МЕКСИДОЛ® И АДАПТОЛ В ТЕРАПИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

А. И. МАСЮК
ГБУЗ «Областная клиническая больница № 3», г. Челябинск

Цель исследования – сравнить клиническую эффективность и фармакоэкономические показатели применения препаратов Мексидол® и Адаптол при коррекции тревожных расстройств.

Материал и методы. В исследование были включены 11 пациентов в возрасте 20–60 лет с диагнозом «тревожное расстройство». Первая (основная) группа (5 человек) получала Мексидол® в таблетках (125 мг) 3 раза/сут в течение 1 мес, во второй (контрольной) группе (6 человек) применялся Адаптол в таблетках (500 мг) 3раза/сут в течение 1 мес.

Результаты. Оба препарата существенно снижали показатели тревоги и депрессии по шкале HADS. В то же время стоимость курса лечения препаратом Мексидол® была в 3 раза ниже по сравнению с препаратом Адаптол.

Заключение. Применение Мексидола® имеет выраженное преимущество перед Адаптолом по фармакоэкономическим составляющим при равноценной клинической эффективности.

Ключевые слова: тревожные расстройства, депрессия, шкала тревожности и депрессии, фармакоэкономика, Мексидол®, Адаптол.

Тревожное расстройство (ТР) – аффект, характеризующийся чувством сильного волнения, беспокойства, тягостными опасениями и, как правило, сопровождающийся вегетативными симптомами. Клинически значимая тревога отмечается у 5–7% людей в общей популяции и у более чем 25% пациентов, наблюдающихся у неврологов.

ТР при соматических заболеваниях и конституциональных невротических состояниях достаточно хорошо изучены. В то же время исследования, посвященные ТР при органических поражениях ЦНС, немногочисленны, хотя аффективные состояния при диффузных энцефалопатиях демиелинизирующей и сосудистой этиологии наблюдаются достаточно часто, причем они оказывают неблагоприятное влияние на течение заболевания. Тревога связана с повышенной активностью вегетативной нервной системы, мрачными предчувствиями, нервозностью. Степень тревожности – это своеобразный отрезок, который передает степень тревоги в данный промежуток времени. Пациенты с ТР испытывают трудности в социальной адаптации, выполнении повседневных обязанностей и принятии решений, что всерьез ухудшает качество их жизни. Развивающаяся на этом фоне депрессия также способна ухудшать качество жизни и негативно влиять на физическое здоровье.

Цель исследования – сравнить клиническую эффективность препаратов Мексидол® и Адаптол при коррекции тревожных расстройств, а также фармакоэкономическую целесообразность их применения.

Задачи исследования:

1. оценить уровень тревожности опытной группы пациентов по шкале HADS до и после терапии Мексидолом®;
2. оценить уровень тревожности по шкале HADS до и после терапии Адаптолом;
3. сравнить клинические результаты обеих групп;
4. оценить и сопоставить фармакоэкономические показатели лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 11 пациентов (4 мужчин и 7 женщин) в возрасте 20–60 лет (средний возраст 33 года) с диагнозом «тревожное расстройство». Диагноз устанавливали на основании тестирования по шкале HADS (Шкала тревожности и депрессии). Правила пользования шкалой HADS:

- тестовое задание имеет две составляющие: первая – по тревожности, вторая – по депрессии. Каждая часть состоит из 7 пунктов. На их заполнение выделяется 12–15 мин. Из 4 вариантов ответа пациент должен выбрать самый подходящий для его состояния на данный момент и отметить значком. Долго раздумывать над ответами не стоит, поскольку самым правильным будет результат, вызванный первичной реакцией;
- вопросы по оценке уровня тревожности помогают узнать, насколько часто пациент чувствует напряжение. Исследуются уровень и частота испытываемого страха, определяется степень беспокойных мыслей, оценивается, насколько человек может расслабиться. Устанавливается, есть ли у больного такие симптомы, как дрожь и напряжение, определяется уровень усидчивости и необходимости в постоянном движении, выявляется наличие панических состояний;
- вопросы по депрессии позволяют определить, приносит ли человеку радость то, чем он занимается на данный момент, насколько он может радоваться, воспринимать юмор. Оценивается, пребывает ли человек в состоянии бодрости, устанавливается состояние его реакции. Также уточняется, есть ли у пациента стремление следить за своей внешностью, исследуется его желание заниматься любимым делом, выясняет, насколько ему интересны кино, книги, музыка;
- результат от 0 до 7 баллов говорит о том, что явно выраженные признаки депрессивных расстройств и тревожности отсутствуют. Если показатели составляют от 8 до 10 баллов, то депрессия и тревожность ярко выражены и требуют медикаментозного лечения (необходимо назначение антидепрессантов). Результат >10 баллов говорит о высокой степени тревоги и депрессии и требует срочной госпитализации больного.

11 пациентов с выявленными ТР и депрессией по шкале HADS методом случайной выборки были разделены на 2 группы. Первая (основная) группа (5 человек) получала Мексидол® в таблетках (125 мг) 3 раза/сут в течение 1 мес, во второй (контрольной) группе (6 человек) применялся Адаптол в таблетках (500 мг) 3 раза/сут в течение 1 мес.

Контроль результатов лечения осуществлялся также в соответствии со шкалой HADS. При подсчетах использовалась линейно-статистическая регрессия и критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При применении Мексидола® снижение тревожности по шкале HADS составило 46,6%, тогда как проявления депрессии уменьшились на 56%. При приеме Адаптола аналогичные показатели были равны 45,6 и 57% (*табл. 1*). Таким образом, значимых различий в эффективности терапии отмечено не было. Оба препарата оказались эффективны в лечении тревоги и депрессии.

В то же время стоимость курса лечения препаратом Адаптол была в 3 раза выше, чем препаратом Мексидол® (*табл. 2*).

Полученные данные об эффективности Мексидола® при ТР и депрессии подтверждаются результатами, полученными в других исследованиях. Данные по эффективности Адаптола также совпадают со сведениями, приводимыми в научной литературе. При этом клиническое и фармакоэкономическое сравнение этих двух препаратов ранее не проводилось. Полученные нами данные показывают выраженное преимущество в использовании Мексидола® при ТР перед приме-

Таблица 1. Средние показатели тревожности и депрессии по шкале HADS до и после терапии препаратами Мексидол® и Адаптол

ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ	МЕКСИДОЛ®		АДАПТОЛ	
	ТРЕВОЖНОСТЬ	ДЕПРЕССИЯ	ТРЕВОЖНОСТЬ	ДЕПРЕССИЯ
До лечения	12,4	5,4	10,1	5,6
После лечения	6,6	2,4	5,5	2,4

Таблица 2. Фармакоэкономические показатели терапии тревожности и депресии препаратами Мексидол® и Адаптол*

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ	МЕКСИДОЛ®	АДАПТОЛ
Средняя стоимость упаковки	Таблетки № 50 – 438 руб.	Таблетки № 20 – 576 руб.
Необходимое количество упаковок на курс	2	5
Стоимость курса	876 руб.	2880 руб.

*Цены по данным АС «Алвик» на 27.08.2017.

нением Адаптола, так как при клиническом сходстве в эффектах имеется существенный перевес Мексидола® по фармакоэкономическим показателям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Мексидол® значительно снижал показатели тревожности и депрессии.
2. Адаптол также оказывал выраженную положительную динамику показателей тревожности и депрессии.
3. Показатели снижения тревожности и депрессии после лечения Мексидолом® и Адаптолом были сопоставимы (не показали существенных отличий).
4. Курс лечения препаратом Мексидол® более чем в 3 раза дешевле для пациентов в сравнении с Адаптолом.
5. Таким образом, применение Мексидола® имеет выраженное преимущество перед Адаптолом по фармакоэкономическим составляющим при равноценной клинической эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алешина Н.В. Опыт применения препарата Мексидол при фармакологическом лечении больных с разными клиническими формами неврозов. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Прил. 1. С. 6–8.
2. Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И., Бабичева Н.Н., Аверьянова Л.А., Гранатов Е.В. Клинико-нейрофизиологическая оценка эффективности применения Мексидола в лечении тревожных расстройств у больных рассеянным склерозом и хронической ишемией головного мозга. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Прил. 1. С. 6–9.
3. Шток В.Н. Фармакотерапия в неврологии: практическое руководство. М., 2000.
4. Васькова Л.Б., Мусина Н.З. Методы и методики фармакоэкономических исследований: учебное пособие. 2007. С. 112.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® НА ПИКТОПОЛИГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РАССТРОЙСТВ ДЕПРЕССИВНОГО СПЕКТРА

Ю.И. МЕДВЕДЕВА
Кафедра психиатрии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», г. Санкт-Петербург

Цель исследования – изучить влияние препарата Мексидол® на пиктополиграфические показатели в комплексной терапии расстройств депрессивного спектра (РДС).

Материал и методы. Обследованы 80 больных женского и мужского пола среднего возраста 32,2±11,7 года, проходивших стационарное лечение по поводу РДС: 40 пациентов с депрессивным эпизодом (ДЭ) средней степени тяжести и 40 пациентов с расстройством адаптации (РА). По результатам первичной клинико-психопатологической оценки состояния пациентов основную выборку разделили на 4 группы в зависимости от этиопатогенетических и клинико-психопатологических особенностей психического расстройства, а также проводимого медикаментозного лечения: 1-я группа ($ДЭ_1$=20) – больные с ДЭ средней тяжести, получавшие селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС, эсциталопрам по 10 мг/сут либо пароксетин по 20 мг/сут); 2-я группа ($ДЭ_2$=20) – пациенты с той же депрессивной симптоматикой, получавшие комплексную терапию СИОЗС (эсциталопрам по 10 мг/сут либо пароксетин по 20 мг/сут) и Мексидол® (по 375 мг/сут); 3-я ($РА_1$=20) – больные с РА, получавшие СИОЗС (эсциталопрам по 10 мг/сут либо пароксетин по 20 мг/сут); 4-я ($РА_2$=20) – лица с такими же адаптационными расстройствами, получавшие терапию СИОЗС (эсциталопрам по 10 мг/сут либо пароксетин по 20 мг/сут) и Мексидолом® (по 375 мг/сут).

Результаты. Применение комплексной терапии (СИОЗС + Мексидол®) у пациентов с ДЭ способствовало значимому уменьшению показателей частоты сердечных сокращений (ЧСС), фотоплетизмограммы (ФПГ) и кожно-гальванического потенциала (КП), что свидетельствовало о снижении выраженности вегетативных реакций у этих пациентов после проведенного лечения. Положительные изменения этих параметров были отмечены и у пациентов с РА, причем они оказались более выраженными, чем у больных с ДЭ. Сравнимое снижение показателей тревоги и депрессии наблюдалось в обеих группах пациентов с ДЭ, а вот среди больных с невротической патологией снижение тревоги и депрессии в группе, получавшей комплексную терапию, было более выраженным, достоверным по сравнению с группой, применявшей монотерапию СИОЗС.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности применения препарата Мексидол® в комплексной терапии у пациентов с расстройствами депрессивного спектра.

Ключевые слова: расстройства депрессивного спектра, пиктополиграфическое обследование, Мексидол®.

На современном этапе развития психиатрии особую актуальность приобретает проблема патологии аффективной сферы, особенно депрессивных и тревожных расстройств. В настоящее время депрессии занимают одно из лидирующих мест среди причин снижения качества жизни. Так, по данным ВОЗ (2016), к 2020 г. они выйдут на первое место в мире по распространенности, обогнав даже сердечно-сосудистые заболевания. По данным разных исследователей, уже в настоящее время ими страдает до 20% населения развитых стран.

Депрессии наблюдаются не только при аффективных, но и при целом ряде других психических расстройств невротического регистра: реакциях на тяжелый стресс и нарушениях адаптации, тревожных и тревожно-фобических расстройствах и т.д. В связи с этим в современной литерату-

ре они обозначаются термином «расстройства депрессивного спектра» (РДС).

При этом остается нерешенным ряд вопросов, касающихся клинической трактовки и диагностики аффективных нарушений. Как известно, наиболее распространенными на сегодня методами диагностики тревожной и депрессивной патологии служат клинико-психопатологическое обследование и психометрические шкалы. Однако, несмотря на общепризнанность и многообразие этих методик, они не исключают субъективности трактовки состояния как больным, так и врачом.

В настоящее время депрессия определяется как психическое расстройство, характеризующееся патологически сниженным настроением (гипотимией) с негативной, пессимистической оценкой себя, своего положения в окружающем мире и своего будущего. Депрессивное настроение, наряду с нарушением мыслительных процессов, сопровождается двигательным торможением, снижением побуждений к деятельности, нарушениями сна, аппетита, менструального цикла. Особое место в структуре клинических проявлений РДС занимают полиморфные вегетативные нарушения (лабильность пульса и артериального давления, тахикардия, потливость, вазомоторные реакции и т.д.), которые в значительной степени влияют на динамику психического состояния больных и оказывают негативное влияние на эффективность проводимого лечения.

В связи с тем что роль стрессовых факторов в развитии ряда депрессивных расстройств является определяющей, некоторые авторы отмечают, что комплексное решение вопросов диагностики, реабилитации и контроля эффективности проводимых лечебных мероприятий «наиболее перспективно с точки зрения системного подхода и создания замкнутой технологической цепочки». В основе предложенных принципов лежит полипиктографический подход, сочетающий в себе стимульный материал (психометрические шкалы, психологические методики, опросники и т.д.) с одновременным физиологическим контролем над динамикой эмоционального состояния (полиграфия) при выполнении диагностических заданий, который основан на оценке вегетативных изменений. Применение этого подхода позволяет не только объективизировать выраженность аффективных (тревожных, депрессивных) нарушений, но и оценить значения ряда вегетативных показателей в динамике проводимого лечения.

Многообразие вегетативных нарушений при РДС и их высокая распространенность свидетельствуют об их высокой актуальности в терапии таких пациентов. При этом степень вегетативных изменений часто недооценивается как врачами, так и самими пациентам. В связи с этим коррекция вегетативных нарушений при РДС – важная составляющая комплексного лечения.

Следует отметить, что лечение пациентов с РДС представляет собой достаточно сложную проблему. В настоящее время препаратами выбора при этой патологии считаются антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) – пароксетин, флувоксамин, сертралин, эсциталопрам и др. Также известно, что применение ноотропов в комплексном лечении депрессивных расстройств улучшает динамику состояния этих больных. При этом есть отдельные данные об эффективности применения в комплексной терапии депрессивных расстройств препарата Мексидол®.

Таким образом, несмотря на значительное число научных исследований, посвященных изучению РДС, вопросы диагностики и лечения сопутствующих им вегетативных нарушений, а также принципы адекватной фармакотерапии освещены недостаточно. Также не полностью изученной остается и объективизация вегетативных нарушений при лечении РДС.

Цель исследования – изучить влияние препарата Мексидол® на пиктополиграфические показатели в комплексной терапии расстройств депрессивного спектра.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В клинике психиатрии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург) в 2016–2017 гг. были обследованы 80 больных женского и мужского пола, проходивших стационарное лечение по поводу РДС: 40 пациентов с депрессивным эпизодом средней степени тяжести («эндогенной» депрессией) (F32.1 по МКБ-10) и 40 пациентов с расстройством адаптации (пролонгированной депрессивной, смешанной тревожной и депрессивной реакциями) (F43.21, F43.22). Критериями исключения из исследования были депрессия психотического уровня; психические расстройства в рамках органического поражения ЦНС; любая клинически значимая соматическая патология. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Средний возраст обследованных лиц составил 32,2±11,7 года. По результатам первичной клинико-психопатологической оценки состояния пациентов основную выборку разделили на 4 группы в зависимости от этиопатогенетических и клинико-психопатологических особенностей психического расстройства, а также проводимого медикаментозного лечения:

- 1-я группа (ДЭ1=20) – больные с депрессивным эпизодом средней тяжести, получавшие терапию СИОЗС (эсциталопрам по 10 мг/сут либо пароксетин по 20 мг/сут);

- 2-я группа (ДЭ2=20) – пациенты с той же депрессивной симптоматикой (F32.1), получавшие комплексную терапию СИОЗС (эсциталопрам по 10 мг/сут либо пароксетин по 20 мг/сут) и этилметилгидроксипиридина сукцинатом (Мексидол®) (по 375 мг/сут);
- 3-я (РА1=20) – больные с расстройством адаптации (пролонгированной депрессивной, смешанной тревожной и депрессивной реакциями), получавшие терапию СИОЗС (эсциталопрам по 10 мг/сут либо пароксетин по 20 мг/сут);
- 4-я (РА2=20) – лица с такими же адаптационными расстройствами (F43.21, F43.22), получавшие терапию СИОЗС (эсциталопрам по 10 мг/сут либо пароксетин по 20 мг/сут) и Мексидолом® (по 375 мг/сут).

Для оценки степени выраженности тревожных и депрессивных нарушений использовали Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS).

Объективизацию тяжести депрессии и выраженности тревоги в структуре психопатологического синдрома, а также вегетативных изменений (вегетативной реактивности) проводили при помощи пиктополиграфического метода (*рис. 1*). Для этого применяли программно-аппаратный комплекс «Эгоскоп» («Медиком МТД», Таганрог-2009), который позволяет проводить автоматизированное психометрическое обследование с использованием стандартизированных шкал и опросников, сопряженное с синхронной регистрацией физиологических параметров: электроэнцефалограммы (ЭЭГ), частоты сердечных сокращений (ЧСС), кожно-гальванической реакции (КГР), фотоплетизмограммы (ФПГ) и пиктографических характеристик от графического сенсорного планшета (латентные периоды ответов, степень давления на перо и т.д.).

В соответствии с дизайном пиктополиграфическое исследование проводили после поступления пациентов в стационар до назначения медикаментозной терапии и на 28-й день лечения.

Результатом такого обследования стало вычисление индекса смысло-эмоциональной значимости (СЭЗ) по каждому из кластеров (тревоги и депрессии). Построение профиля СЭЗ базировалось на интегральных нормированных показателях, получаемых на основе физиологических данных и данных с планшета (*рис. 2*).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ Statistika 7.0 for Windows. Среднегрупповые значения, дисперсия результатов исследования, стандартное отклонение, минимальные и максимальные значения показателей вычислялись модулем «Описательная статистика». Достоверность различий определяли с помощью непараметрических критериев: U-критерия Манна–Уитни и Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке гипотез составил $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Современные психиатрические классификации (МКБ-10, DSM-V) отражают терапевтический прагматизм и организуют пространство признаков-симптомов в своего рода «мишени», для каждой из которых предполагается эффективное средство лечения. Операциональная диагностика с достаточной надежностью выявляет ту или иную клиническую «мишень», а концепция коморбидности позволяет соотнести признаки психического заболевания с соматическими дисфункциями или симптомами органического поражения головного мозга.

Наряду с экспертной оценкой состояния (клинико-психопатологическое обследование, клиническое интервью) отдельного внимания заслуживают и различные психометрические и психо-

Рис. 1. Программно-аппаратный комплекс «Эгоскоп» и процедура проведения пиктополиграфического исследования

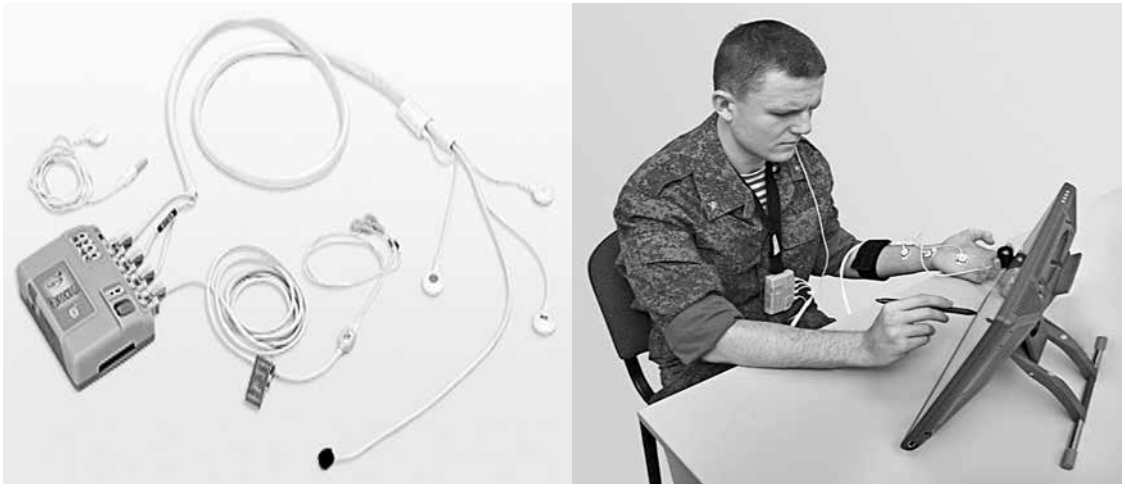
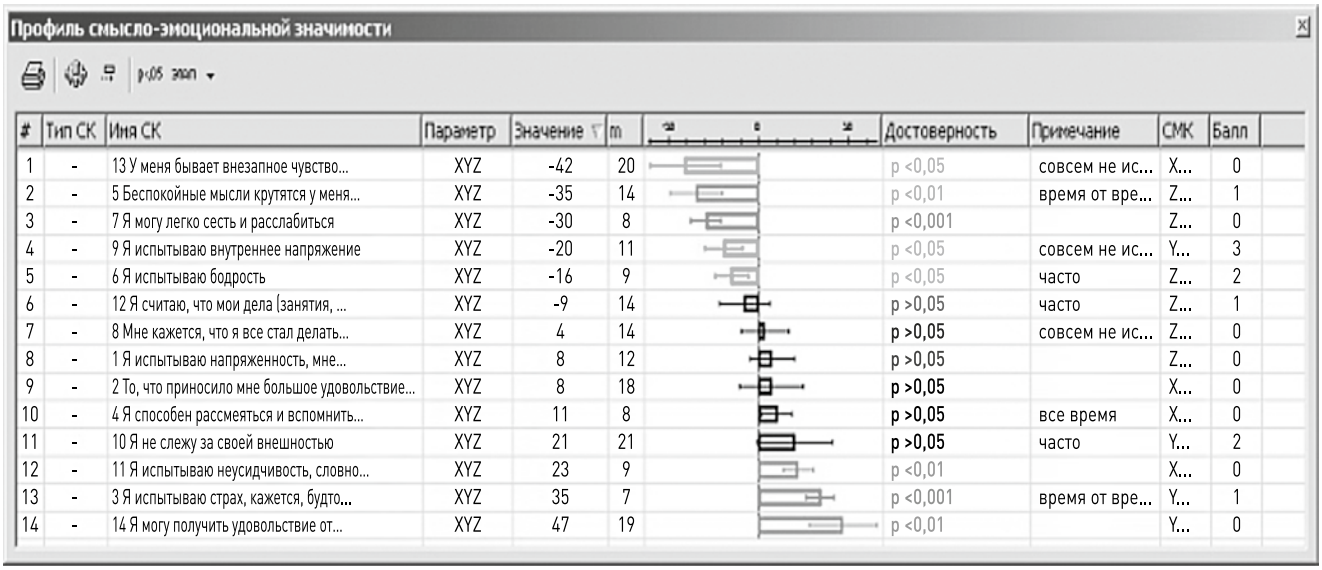


Рис. 2. Профиль смысло-эмоциональной значимости, получаемый в результате пиктополиграфического исследования



Профиль смысло-эмоциональной значимости

#	Тип СК	Имя СК	Параметр	Значение	m	Достоверность	Примечание	СМК	Балл
1	-	13 У меня бывает внезапное чувство...	XYZ	-42	20	p <0,05	совсем не ис...	X...	0
2	-	5 Беспокойные мысли крутятся у меня...	XYZ	-35	14	p <0,01	время от вре...	Z...	1
3	-	7 Я могу легко сесть и расслабиться	XYZ	-30	8	p <0,001		Z...	0
4	-	9 Я испытываю внутреннее напряжение	XYZ	-20	11	p <0,05	совсем не ис...	Y...	3
5	-	6 Я испытываю бодрость	XYZ	-16	9	p <0,05	часто	Z...	2
6	-	12 Я считаю, что мои дела (занятия, ...	XYZ	-9	14	p >0,05	часто	Z...	1
7	-	8 Мне кажется, что я все стал делать...	XYZ	4	14	p >0,05	совсем не ис...	Z...	0
8	-	1 Я испытываю напряженность, мне...	XYZ	8	12	p >0,05		Z...	0
9	-	2 То, что приносило мне большое удовольствие...	XYZ	8	18	p >0,05		X...	0
10	-	4 Я способен рассмеяться и вспомнить...	XYZ	11	8	p >0,05	все время	X...	0
11	-	10 Я не слежу за своей внешностью	XYZ	21	21	p >0,05	часто	Y...	2
12	-	11 Я испытываю неусидчивость, словно...	XYZ	23	9	p <0,01		X...	0
13	-	3 Я испытываю страх, кажется, будто...	XYZ	35	7	p <0,001	время от вре...	Y...	1
14	-	14 Я могу получить удовольствие от...	XYZ	47	19	p <0,01		Y...	0

логические методы, которые в значительной степени повышают качество клинического диагноза и могут рассматриваться по меньшей мере «на одном уровне с нейрофизиологическими методами исследования».

По мнению А.А. Скоморохова и Г.П. Юрьева (2011), любые интроспективные психометрические и экспериментально-психологические методики достаточно субъективны с позиции исследуемого, в связи с чем при оценке итоговых результатов необходимо учитывать искажения, обусловленные заинтересованностью (либо неискренностью) обследуемого, а также наличием «вторичной выгоды». Смысловая «понятность» и направленность подобных опросников зачастую может подталкивать испытуемых ориентироваться на определенную социальную выгоду определяемого результата (осознанную либо неосознанную). Наряду с этим следует отметить, что формулируемые в психометрических шкалах и тестах вопросы неизбежно «фильтруются» обследуемым. При этом они вызывают естественную «эгозащитную» реакцию и формулируют декларативно-установочные (субъективно «выгодные», «благоприятные») ответы, низкую откровенность или стремление показать себя в лучшем свете. В итоге такие методики не позволяют установить полноценную картину психического состояния исследуемых лиц.

В современной психологической и психофизиологической литературе указывается, что наиболее распространенным методом проведения полипиктографического исследования служит эгоскопия (латинское ego – я, греческое skopeō – наблюдать, исследовать). Особый приоритет отдается ее этической стороне, в связи с чем эгоскопия отличается от всех существующих в настоящее время методов психодиагностики.

Технология проведения исследования и структура сценариев построены таким образом, чтобы свести к минимуму возможность влияния на результаты обработки различных психологических защит и целенаправленных попыток искажения информации, а также вольного или невольного влияния эксперта на реакции обследуемого. Правомерность такого анализа обоснована тем, что человеку трудно синхронно управлять скрываемой мыслью, вегетативными и поведенческими реакциями в процессе выполнения пиктографических заданий.

В соответствии с дизайном исследования для объективизации выраженности аффективных (тревожных, депрессивных) нарушений, а также вегетативных изменений (вегетативной реактивности) пациентов с расстройствами депрессивного спектра было проведено пиктополиграфическое исследование.

Исследование показало, что у больных с депрессивными эпизодами (ДЭ) и расстройствами адаптации (РА) высокие показатели индексов смысло-эмоциональной значимости отдельных подшкал HADS свидетельствовали о выраженном уровне тревоги (16,9 ±2,3 и 14,6±3,9 балла) и депрессии (17,1±3,8 и 13,8±3,2 балла) клинического уровня. Они были достоверно значимыми и соответствовали жалобам и психическому статусу пациентов, оцененных в ходе клинико-психопатологического обследования.

В ходе дальнейшего исследования были изучены показатели составляющих индекса СЭЗ, характеризовавшие состояние вегетативной сферы исследуемых пациентов: ЧСС, ФПГ, ЭЭГ и КГР (*табл. 1 и 2*).

При анализе фоновых показателей ЧСС у пациентов с ДЭ было установлено, что в начале исследования ($ДЭ_o$) они были значимо выше ($p < 0,05$),

чем после проведенного курса лечения в обеих группах ($ДЭ_1$ и $ДЭ_2$). При ответах на вопросы подшкал HADS отмечалось повышение показателя ЧСС в отношении тревоги и депрессии во всех группах ($ДЭ_0$, $ДЭ_1$ и $ДЭ_2$), что свидетельствовало о субъективной значимости предъявляемых вопросов для пациентов и «искренности» их ответов.

После проведенного курса лечения в группах $ДЭ_1$ и $ДЭ_2$ при ответах в отношении тревоги снижение было значимым как по сравнению в началом исследования, так и между собой ($p < 0,05$). При ответах на вопросы подшкалы депрессии отмечалось значимое снижение только по сравнению с началом исследования ($p < 0,05$) обеих групп.

Изучение показателей фотоплетизмографии выявило значимое преобладание фоновых показателей между началом исследования ($ДЭ_0$) и группой $ДЭ_2$ ($p < 0,05$). В ходе исследования отмечалось достоверное уменьшение значений ФПГ при ответах на вопросы в отношении тревоги и депрессии в группе пациентов, принимавших комплексную терапию СИОЗС и Мексидолом® ($p < 0,05$).

Анализ фоновых показателей кожно-гальванического потенциала показал, что в начале исследования ($ДЭ_0$) они были достоверно выше ($p < 0,05$), чем после проведенного курса лечения в обеих группах ($ДЭ_1$ и $ДЭ_2$), а при ответах на вопросы подшкал HADS отмечалось повышение этого показателя во всех группах, что также подтверждало субъективную значимость вопросов для больных и отсутствие проявлений неискренности.

В свою очередь, после проведенного лечения в группах $ДЭ_1$ и $ДЭ_2$ с при ответах в отношении тревоги снижение кожно-гальванического потенциала (КП) было значимым как по сравнению в началом исследования, так и между собой ($p < 0,05$). При ответах на вопросы подшкалы депрессии отмечалось значимое снижение по сравнению с началом исследования ($p < 0,05$) в обеих группах.

Показатели электроэнцефалографического компонента имели тенденцию к повышению во всех группах (что, по всей видимости, было связано с неспецифической активацией коры головного мозга и повышением ее электрической активности), но значимые различия между группами отмечались только в отношении стимульного материала по депрессии между $ДЭ_0$ и $ДЭ_2$ ($p < 0,05$).

Таким образом, применение комплексной терапии (СИОЗС + Мексидол®) у пациентов с депрессивным эпизодом способствовало значимому уменьшению показателей ЧСС, ФПГ и КП, что свидетельствовало о снижении выраженности вегетативных реакций у этих пациентов после проведенного лечения. В группе больных, получавших только СИОЗС, снижение выраженности вегетативного ответа было менее выраженным.

В результате проведенного пиктополиграфического исследования среди пациентов с адаптационными расстройствами (невротический регистр) были получены несколько иные показатели (см. *табл. 2*).

Таблица 1. Результаты пиктополиграфического исследования пациентов с депрессивным эпизодом с разным объемом терапии

ПОКАЗАТЕЛЬ	ГРУППА	ФОН	ПОСЛЕ ЗАПОЛНЕНИЯ ПОДШКАЛЫ HADS	
			ТРЕВОГА	ДЕПРЕССИЯ
ЧСС, уд./мин	$ДЭ_0$	79,2 ±1,9**, ***	84,3±2,1**, ***	85,0±1,3**,***
	$ДЭ_1$	75,3±2,1*, ***	79,5±2,3*, ***	78,4±1,9*
	$ДЭ_2$	70,3±2,5*, **	74,5±2,8*,**	75,±4,9*
ФПГ, ед.	$ДЭ_0$	8,2±2,2***	12,3±2,2***	11,7±2,1***
	$ДЭ_1$	6,4 ±1,2	9,3±2,5	9,1±2,7
	$ДЭ_2$	5,1 ±1,1*	6,8±2,1*	7,1±1,9*
Индекс ЭЭГ, ед.	$ДЭ_0$	9,8 ±0,5	12,9±0,9	14,1±0,9***
	$ДЭ_1$	9,3 ±0,9	11,4±1,1	12,9±1,7
	$ДЭ_2$	9,5±1,1	10,9±1,3	11,3±2,1*
КП, ед.	$ДЭ_0$	109,4±1,7**, ***	133,8±2,1**,***	129,3±1,6**,***
	$ДЭ_1$	105,3±2,4*,***	124,3±4,2*,***	125,1±2,6*
	$ДЭ_2$	104,3±1,3*,**	121,9±3,4*,**	123,4±3,2*

Примечания: *, **, *** – достоверность различий по показателю между группами ($ДЭ_0$, $ДЭ_1$, $ДЭ_2$) при $p < 0,05$.
Сокращения: ЧСС – частота сердечных сокращений; ФПГ – фотоплетизмограмма; ЭЭГ – электроэнцефалограмма; КП – кожно-гальванический потенциал; $ДЭ_0$ – пациенты с депрессивным эпизодом в начале терапии; $ДЭ_1$ – пациенты с депрессивным эпизодом 1-й группы после курса терапии; $ДЭ_2$ – пациенты с депрессивным эпизодом 2-й группы после курса терапии.

При анализе фоновых значений ЧСС было установлено, что в начале исследования ($РА_о$) они были значимо выше (p <0,05), чем после проведенного курса лечения в обеих группах ($РА_1$ и $РА_2$). При ответах на вопросы тревоги и депрессии подшкал HADS так же, как и при ДЭ, отмечалось повышение ЧСС в обоих кластерах во всех группах, что подтверждало высокую субъективную значимость предъявляемых вопросов для пациентов и объективно доказывало отсутствие искажений при ответах.

В свою очередь, после проведенного лечения в группах $РА_1$ и $РА_2$ при ответах в отношении как тревоги, так и депрессии снижение было значимым как по сравнению в началом исследования ($РА_0$), так и между собой (p <0,05) в обеих группах. При этом в группе, получавшей терапию СИОЗС и Мексидолом®, изменения ЧСС были наименьшими (p <0,05).

Изучение показателей ФПГ выявило значимое преобладание фоновых показателей между началом исследования ($РА_0$) и после лечения в обеих группах ($РА_1$ и $РА_2$), которые в последней группе были также наименьшими (p <0,05). В ходе терапии отмечалось достоверное уменьшение значений ФПГ при ответах на вопросы в отношении тревоги у пациентов, принимавших комплексную терапию СИОЗС и Мексидола® (p <0,05), а в отношении подшкалы депрессии – в обеих группах с наименьшими изменениями в группе $РА_2$ (комплексная терапия).

Исследование фоновых показателей КП показало, что в начале исследования ($РА_о$) они были также достоверно выше (p <0,05), чем после проведенного курса лечения в обеих группах ($РА_1$ и $РА_2$). В дальнейшем после проведенного лечения при ответах как в отношении тревоги, так и депрессии снижение было значимым по сравнению с началом исследования и между собой (p <0,05).

Показатели ЭЭГ, как и при депрессивном эпизоде, имели тенденцию к повышению во всех группах (в связи с общей неспецифической активацией электрической активности коры головного мозга в ходе работы).

В целом же применение комплексной терапии (СИОЗС + Мексидол®) у пациентов с невротическими адаптационными расстройствами также способствовало значимому уменьшению показателей ЧСС, ФПГ и КП, что свидетельствовало о снижении выраженности вегетативных реакций у этих пациентов. При этом уменьшение вегетативного ответа у пациентов с РА на фоне такого лечения было более выраженным в сравнении с депрессивным эпизодом.

В ходе проведенного исследования также были проанализированы общие показатели тревоги и депрессии шкалы HADS у пациентов с разным объемом проводимого лечения (*табл. 3*)

Установлено, что среди пациентов с ДЭ отмечалось снижение показателей тревоги и депрессии в обеих группах ($ДЭ_1$ и $ДЭ_2$). Это свидетельствовало об эффективности проводимого лечения. При

Таблица 2. Результаты пиктополиграфического исследования пациентов с расстройством адаптации с разным объемом терапии

ПОКАЗАТЕЛЬ	ГРУППА	ФОН	ПОСЛЕ ЗАПОЛНЕНИЯ ПОДШКАЛЫ HADS	
			ТРЕВОГА	ДЕПРЕССИЯ
ЧСС, уд./мин	$РА_о$	78,1±1,5**,***	83,8±1,5**,***	81,3±2,8**,***
	$РА_1$	72,3±2,7*,***	77,3±3,9*,***	76,2±2,3*,***
	$РА_2$	68,7±3,7*,**	72,2±2,5*,**	71,8±2,7*,**
ФПГ, ед.	$РА_о$	7,7±1,3***	5,7±1,4***	6,1±1,4***
	$РА_1$	5,8±1,1***	3,9±1,2	4,5±0,8***
	$РА_2$	2,8±1,3*,**	2,1±0,9*	2,6±1,0*,**
Индекс ЭЭГ, ед.	$РА_о$	9,0±0,5	13,0±0,5	11,7±0,7
	$РА_1$	9,8±1,3	14,1±1,3	12,4±1,6
	$РА_2$	9,6±1,4	13,0±0,5	13,2±1,9
КП, ед.	$РА_о$	96,8±2,0**,***	76,0±2,5**,***	66,4±1,8**,***
	$РА_1$	91,2±2,7*,***	72,3±2,9*,***	60,3±2,1*,***
	$РА_2$	86,3±2,9*,**	67,2±2,7*,**	54,4±2,7*,**

Примечания: *, **, *** – достоверность различий по показателю между группами ($РА_о$, $РА_1$, $РА_2$) при p <0,05.
Сокращения: ЧСС – частота сердечных сокращений; ФПГ – фотоплетизмограмма; ЭЭГ – электроэнцефалограмма; КП – кожно-гальванический потенциал; $РА_0$ – пациенты с расстройствами адаптации в начале терапии; $РА_1$ – пациенты с расстройствами адаптации 1-й группы после курса терапии; $РА_2$ – пациенты с расстройствами адаптации 2-й группы после курса терапии.

Таблица 3. Уровень тревожных и депрессивных нарушений у исследуемых больных (шкала HADS, баллы)

ГРУППА	ДО ЛЕЧЕНИЯ		ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ	
	ТРЕВОГА	ДЕПРЕССИЯ	ТРЕВОГА	ДЕПРЕССИЯ
Депрессивный эпизод (ДЭ)				
$ДЭ_1$	16,9±2,3	17,1±3,8	8,3±1,6	9,1±2,1
$ДЭ_2$			7,1±1,2	8,0±1,6
Расстройства адаптации (РА)				
$РА_1$	14,6±3,9	13,8±3,2	6,4±1,3	6,8±0,7
$РА_2$			4,5±1,6*	5,1±0,9*

Примечания: * – значимость различий по показателю между двумя группами с разными схемами лечения $p < 0,05$.

этом в группе, получавшей СИОЗС и Мексидол®, показатели были более низкими, но значимых различий между этими группами не отмечалось.

В свою очередь, в группах пациентов с РА также выявлялось снижение показателей аффективных нарушений: тревоги до 6,4±1,3 и 4,5±1,6 балла, а депрессии – до 6,8±0,7 и 5,1±0,9 балла соответственно. Но в отличие от лиц с ДЭ у пациентов с невротической патологией отмечалось более выраженное, достоверное снижение показателей тревоги и депрессии в группе, получавшей комплексную терапию ($p < 0,05$), по сравнению с монотерапией антидепрессантами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало, что применение комплексной терапии СИОЗС и Мексидола® у пациентов с расстройствами депрессивного спектра способствует достоверному уменьшению выраженности вегетативного ответа на стимульный материал по сравнению с антидепрессивной монотерапией, особенно у лиц с невротическими расстройствами. Это связано как с улучшением общего состояния этих больных и общей редукцией тревожно-депрессивной симптоматики, так и с уменьшением вегетативных нарушений и вегетативной лабильности в частности. Вместе с этим отмечается уменьшение выраженности проявлений тревоги и депрессии (в балльном эквиваленте), которое также является более значимым при применении Мексидола®. Все это свидетельствует об эффективности его применения в комплексной терапии у пациентов с расстройствами депрессивного спектра.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007. 720 с.
2. Андрух П.Г. Особенности современных форм тревожно-депрессивных расстройств. Архив психиатрии. 2004: 202–206.
3. Антропов Ю.А. Основы диагностики психических расстройств / Ю.А. Антропов, А.Ю. Антропов, Н.Г. Незнанов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 384 с.
4. Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра. М.: Практическая медицина, 2011. 432 с.
5. Полывяная М. Ю. Оценка качества жизни психически больных. Архив психиатрии. 2004; 29(10): 5–9.
6. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. М.: Медицинское информационное агентство, 2001. 256 с.
7. Тиганов А.С. Новое в исследовании патогенеза и терапии эндогенной депрессии / А.С. Тиганов и др. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 112(11): 65–72.
8. Чабан О.С. Невротические и эндогенные депрессии. О.С. Чабан, С.Г. Полшкова. НейроNews. 2008; 3: 10–15.
9. Юрьев Г.П. Смысло-физиологическая кластеризация результатов стандартных психологических тестов с помощью эгоскопии. Г.П. Юрьев, С.М. Захаров, С.А. Скоморохов. Нейробиология и новые подходы к искусственному интеллекту и науке о мозге. Ростов-на-Дону, 2011. С. 217–221.
10. Audhya T. Correlation of serotonin levels in CSF, platelets, plasma, and urine. T. Audhya, J.B.Adams, L. Johansen. Biochim Biophys Acta. 2012; 1820: 1496–1501.
11. Everett B. Searching for a Gulf War syndrome using cluster analysis. Everett B. et al. Psychology and Medicine. 2002; 32(8): 1371–78.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧИВШИХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВУЮ ТРАВМУ ПРИ УЧАСТИИ В БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЯХ

А.А. МИКАЕЛЯН[1], Н.В. ИВАНОВА[2]
[1]ГБУЗ «Краевой госпиталь для ветеранов войн», г. Краснодар
[2]ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет», г. Краснодар

Цель исследования – изучить эффективность применения Мексидола® у больных с отдаленными последствиями черепно-мозговой травмы (ЧМТ), полученной во время боевых действий.

Материал и методы. Проведено обследование и лечение 40 больных мужского пола, участвовавших в боевых действиях в горячих точках, перенесших ЧМТ и имевших клинические проявления отдаленных последствий травмы. Для изучения результатов лечения все пациенты были подразделены на 2 группы по 20 человек, сопоставимые по возрасту, тяжести перенесенной ЧМТ и установленному диагнозу травматической энцефалопатии. Пациенты основной группы, в отличие от контрольной группы, наряду с традиционной схемой терапии, дополнительно получали Мексидол®.

Результаты. Добавление препарата Мексидол® в схему лечения больных в отдаленном периоде после ЧМТ оказалось более эффективным, чем у лиц, получавших традиционную терапию. Это выражалось в статистически достоверном снижении показателей тревоги, депрессии, уменьшении головной боли, улучшении когнитивных функций.

Заключение. При лечении отдаленных симптомов ЧМТ Мексидол® положительно влияет на астеноневротический синдром, снижает уровень депрессии и тревоги. Благотворное влияние препарата на психическую деятельность проявляется устранением или трансформацией от более выраженных к менее значимым когнитивным нарушениям.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, травматическая энцефалопатия, тревожно-депрессивные расстройства, когнитивные нарушения, Мексидол®.

Черепно-мозговые травмы (ЧМТ) занимают высокий удельный вес в структуре боевых травм служащих Вооруженных сил. Пострадавшими являются, как правило, лица молодого, трудоспособного возраста. Почти треть получивших травмы остаются инвалидами, при этом с каждым годом увеличивается число больных с отдаленными последствиями ЧМТ, которые в среднем отмечаются у 2 из 3 пострадавших. Отдаленный период ЧМТ может проявляться максимальным восстановлением функций либо возникновением и прогрессированием патологических процессов, запущенных травмой.

Одним из важнейших патогенетических механизмов формирования последствий ЧМТ является нарушение ликвородинамики. Внутричерепная гипертензия травматического генеза, ликвородисциркуляторные нарушения служат частой причиной посттравматической головной боли, а гемодинамические нарушения у перенесших травмы коррелируют с ликвородинамическими. Возникающая в результате травмы гидроцефалия становится причиной развития атрофии элементов мозговой ткани, сморщивания и уменьшения мозгового вещества, расширения желудочковых и субарахноидальных пространств, чем в значительной степени объясняется развитие разнообразной психологической симптоматики последствий ЧМТ.

Результаты нейровизуализационных исследований подтверждают незавершенность патологических процессов в отдаленном периоде ЧМТ. В оболочках и веществе мозга не только остаются стойкие изменения тканей и посттравматические дефекты, но и прогрессируют нарушения кровои ликворообращения, приводящие к гипоксии тканей, частичной атрофии мозгового вещества. Определяются структурные изменения в стволовых отделах мозга, в корково-подкорковых образованиях, гипоталамусе, гипофизе, что приводит к формированию нарушений вегетативной, обменной и нейротропной регуляции.

Во время травмы в результате воздействия целого комплекса факторов происходит нарушение ауторегуляции тонуса сосудов, приводящее в конечном итоге к ишемии вещества головного мозга. Кроме того, выявляются значительные нарушения со стороны проницаемости капилляров центральной нервной системы, что является в значительной мере следствием дисфункции эпителия. Изменения могут затрагивать ультраструктурный уровень организации нейронов, биохимические и физиологические клеточные процессы, вплоть до развития дистрофических процессов в нервных клетках и сосудах мозга. Данные изменения могут сохраняться значительный период времени после ЧМТ, а также развиваться спустя определенный срок после нее.

Возникшие после ЧМТ когнитивные нарушения рассматриваются в рамках посткоммоционного (постконтузионного) синдрома. Для него характерно наличие полиморфной картины интеллектуального дефицита, который зачастую сочетается с различными эмоционально-аффективными нарушениями.

Для коррекции многих синдромов, отмечающихся у больных с последствиями ЧМТ, применяются лекарственные средства различных фармакологических групп: диуретики, барбитураты, глюкокортикостероиды (ГКС), блокаторы кальциевых каналов, нейропротекторы, ноотропы, антигипоксанты и антиоксиданты.

Следует отметить, что при ЧМТ, особенно в отдаленном периоде, происходит резкое усиление окислительных процессов, что в сочетании с недостаточностью системы антиоксидантной защиты приводит к развитию оксидативного стресса. Дополнительными факторами развития оксидативного стресса в центральной нервной системе выступают высокое содержание липидов (около 50% сухого вещества), ненасыщенные связи которых служат субстратом для перекисного окисления липидов.

Учитывая наличие этих факторов в развитии посттравматической энцефалопатии, как перспективное направление комплексной терапии может рассматриваться применение препарата Мексидол®, обладающего антиоксидантным и мембранопротекторным действием. Ключевые звенья фармакодинамики Мексидола®:

- ингибирует свободно-радикальное окисление липидов мембран, активно реагирует с перекисными радикалами липидов, первичными и гидроксильными радикалами пептидов;
- повышает активность антиоксидантных ферментов, ответственных за образование и расходование перекисей липидов, а также активных форм кислорода;
- ингибирует свободно-радикальные стадии синтеза простагландинов, катализируемых циклооксигеназой и липооксигеназой, повышает соотношение «простациклин–тромбоксан А2» и тормозит образование лейкотриенов;
- повышает содержание полярных фракций липидов (фосфатидилсерина и фосфатидилинозина) и снижает соотношение «холестерин–фосфолипиды», что свидетельствует о его липидрегулирующих свойствах;
- уменьшает вязкость мембран и увеличивает их текучесть, повышает соотношение «липид–белок»;
- модулирует активность мембраносвязанных ферментов;
- модулирует рецепторные комплексы мембран мозга;
- стабилизирует биологические мембраны, в частности мембранные структуры клеток мозга.

Цель исследования – изучить эффективность применения Мексидола® у больных с отдаленными последствиями ЧМТ, полученной во время боевых действий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обследование и лечение 40 больных мужского пола, участвовавших в боевых действиях в Афганистане, Чечне и других горячих точках, перенесших ЧМТ и имевших клинические проявления отдаленных последствий травмы. Для изучения результатов лечения все пациенты были подразделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту, тяжести перенесенной ЧМТ и установленному диагнозу травматической энцефалопатии (8–10 баллов по ШДД-13). Каждая группа состояла из 20 человек.

Лечение в обеих группах, помимо лечебной физкультуры (ЛФК) и физиотерапии, представлено диуретическими, спазмолитическими и ноотропными препаратами, а также ингибиторами АПФ, глюкокортикостероидами (ГКС), антидепрессантами, ацетилсалициловой кислотой. Отличие состояло в том, что все больные первой группы (основной) получали Мексидол® в инъекциях по 4 мл на 10 мл физиологического раствора внутривенно в количестве 10 процедур.

Возраст пострадавших в основной группе составил 45,7±6,1 лет, во второй (контрольной) – 46,1±6,9. Средний срок от момента получения травмы в основной группе находился в пределах 17,4±2,3 лет, а в контрольной группе – 18,9±3,2 лет ($p > 0,05$).

При определении состояния здоровья использовались следующие методы: соматический и неврологический осмотры, госпитальная шкала тревоги и депрессии Гамильтона (HARS-14), исследование памяти с помощью пробы на запоминание 10 слов, краткая оценка психического статуса (MMSE), нейровизуальные методы (компьютерная томография, магнито-резонансная томография), нейрофизиологические

(реоэнцефалография, электроэнцефалография, эхокардиография, ультразвуковая допплерография), математический анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов при проведении эхокардиографии (ЭхоКГ) наблюдались гипертензионные признаки, на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) у 90% больных в основной группе и у 95% в контрольной отмечались дисфункция срединно-стволовых структур, дезаритмия коркового ритма и снижение реактивности нервных процессов. На реоэнцефалограммах (РЭГ) у всех участников исследования регистрировались гипертонический тип, снижение объемного пульсового кровенаполнения и затруднение венозного оттока.

На момент формирования групп больные жаловались на головную боль, головокружение, общую слабость, быструю утомляемость даже от незначительных физических и эмоциональных нагрузок, снижение памяти, нарушение концентрации внимания, тревожность, затруднения при выполнении профессиональных обязанностей, раздражительность, вспыльчивость или подавленность, немотивированные поступки, различные фобии, нарушения сна, снижение памяти. При неврологическом обследовании очаговой неврологической симптоматики у больных не выявлено, однако у них отмечались колебания артериального давления (АД), общий гипергидроз, кардиалгии, чувство нехватки воздуха в груди. Нейропсихологическое тестирование позволило обнаружить у пациентов ряд синдромов (*рис.*).

Данные *рис.* свидетельствуют, что как в основной, так и в контрольной группах у пациентов доминировали 3 синдрома: цефалгический (100% в каждой группе), астеноневротический (95% в основной и 90% в контрольной) и синдром когнитивных расстройств (90% в каждой группе).

При цефалгическом синдроме больные жаловались на головную боль различной локализации и интенсивности. В основной группе легкая головная боль отмечалась у 10 пациентов, умеренная – у 5, сильная – у 4, сильнейшая – у 1, в контрольной группе – легкая у 11, умеренная – у 6, сильная – у 3.

На втором месте по частоте встречаемости в обеих группах был астеноневротический синдром. Основные жалобы больных при этом синдроме – общая слабость, снижение работоспособности, памяти и концентрации внимания, тревожности, аппетита, нарушение сна.

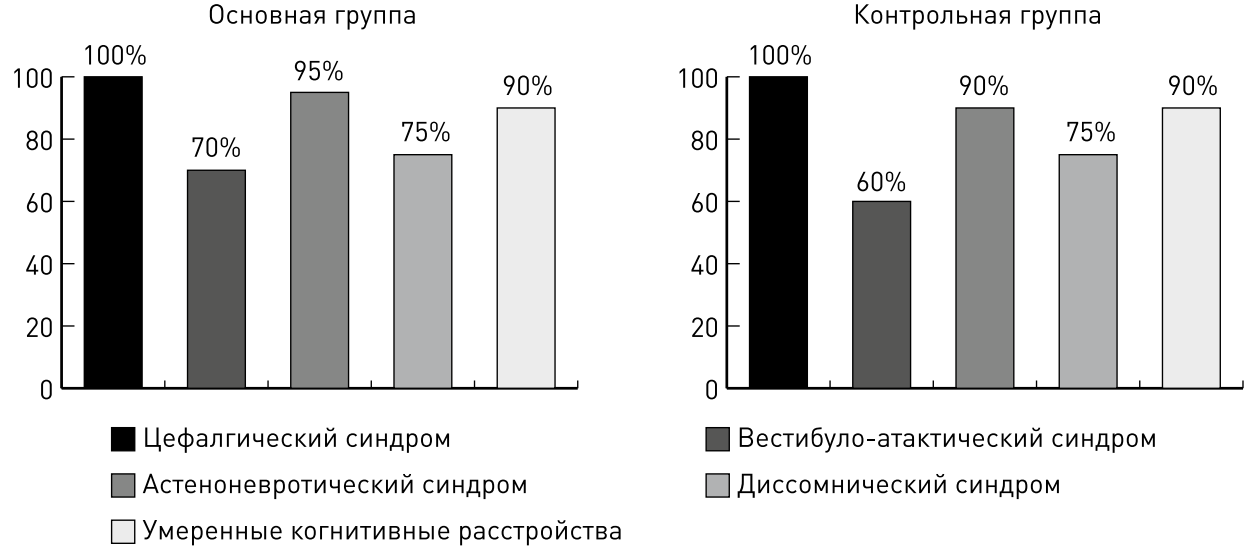
После курса проведенной терапии цефалгический синдром уменьшился у 80% больных в основной группе и у 85% в контрольной, сильной и сильнейшей боли в обеих группах не зарегистрировано. Астеноневротический синдром также имел тенденцию к уменьшению в обеих группах.

По результатам тестирования по шкале HARS-14 в основной группе показатели психической тревоги составили 12,9±2,12, в контрольной – 18,8±3,21, соматической тревоги – 13,8±2,71 и 16,5±3,04 баллов соответственно. Сумма баллов в основной группе была 26,7±5,11, в контрольной – 35,3±7,12.

Как видно из *табл. 1*, несмотря на отсутствие различий в группах по результатам инструментального исследования (РЭГ, ЭЭГ, ЭхоКГ), уровень тревоги в контрольной группе был статистически выше ($p < 0,05$).

В основной группе наблюдалось улучшение в виде снижения показателей тревоги почти по всем параметрам, за исключением урогенитальных симптомов. Наиболее выраженное снижение баллов было отмечено по таким показателям,

Рис. Ведущие синдромы травматической энцефалопатии при формировании групп



как бессонница (в 4,6 раза, p <0,05), депрессивное настроение (в 3,8 раза, p <0,05), соматические симптомы (в 3,5 раза, p <0,05), что в итоге привело к статистически достоверному снижению показателей психической тревоги с 12,9±2,1 до 5,1±1,51 баллов и соматической тревоги с 13,8±2,71 до 7,1±1,63.

В контрольной группе после лечения также отмечалось улучшение в виде снижения показателей, но не столь выраженное, как в основной группе (в 1,7 раза по гастроинтестинальным симптомам, по остальным показателям в 1,2–1,3 раза). Это подтвердилось результатами психической (с 18,8±3,21 до 14,5±2,22 бал-

Таблица 1. Показатели шкалы Гамильтона (HARS-14) до и после лечения

№ П/П	СИМПТОМЫ	ОСНОВНАЯ ГРУППА		КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА	
		ДО ЛЕЧЕНИЯ	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ	ДО ЛЕЧЕНИЯ	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ
1	Тревожное настроение	2,5±0.21	1,0±0,12	3,3±0,32	2,3±0,22
2	Напряжение	1,9±0,17	0,9±0,09	2,9±0,24	2,3±0,22
3	Страх	1,1±0,06	0,4±0,01	1,9±0,07	1,8±0,07
4	Бессонница	2,3±0,21	0,5±0,01	3,2±0,33	2,4±0,23
5	Снижение интеллектуальной продуктивности	2,0±0,26	1,1±0,01	2,4±0,25	3,2±0,34
6	Депрессивное настроение	1,9±0,18	0,5±0,01	2,7±0,29	2,1±0,29
7	Соматические симптомы	2,1±0,28	0,6±0,02	2,3±0,23	1,9±0,19
8	Кардиоваскулярные симптомы	1,9±0,17	0,5±0,01	2,6±0,28	2,2±0,30
9	Респираторные симптомы	1,5±0,16	0,4±0,01	2,2±0,29	1,9±0,18
10	Гастроинтестинальные симптомы	1,7±0,15	0,5±0,11	3,2±0,31	1,9±0,18
11	Урогенитальные симптомы	1,3±0,09	1,5±0,18	1,8±0,19	1,8±0,18
12	Нейровегетативные симптомы	3,2±0,32	1,9±0,16	2,6±0,27	2,0±0,28
13	Поведение при беседе	1,4±0,13	0,7±0,06	2,4±0,26	1,8±0,17
14	Психическая тревога	12,9±2,12	5,1±1,51	18,8±3,21	14,5±2,22
15	Соматическая тревога	13,8±2,71	7,1±1,63	16,5±3,04	14,1±2,04
16	Сумма баллов	26,7±5,11	12,2±2,61	35,3±7,12	28,9±5,89

Таблица 2. Показатели психического статуса у больных до и после лечения по шкале оценки MMSE (в баллах)

№ П/П	ПУНКТ	ОСНОВНАЯ ГРУППА		КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА	
		ДО ЛЕЧЕНИЯ	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ	ДО ЛЕЧЕНИЯ	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ
1	Ориентация	9,9	10,0	10,0	10,0
2	Немедленная память (запоминание)	2,3	2,9	2,1	2,4
3	Внимание и счет	3,7	4,5	3,3	3,7
4	Воспроизведение слов	2,4	2,7	2,7	2,7
5	Воспроизведение речи	7,2	7,9	7,8	7,8
6	Копирование рисунка	0,9	1,0	1,0	1,0
7	Итоговая оценка	26,5	29,1	26,8	27,4
8	Количество больных без когнитивных нарушений	1	17	0	2
9	Количество больных с легкими когнитивными нарушениями	3	1	6	10
10	Количество больных с умеренными когнитивными нарушениями	16	2	14	8

лов) и соматической тревоги (с 35,3±7,12 до 28,9 ±5,89 баллов); полученные результаты оказались статистически не достоверны.

Синдром когнитивных нарушений был представлен следующими жалобами: трудность запоминания различной степени, снижение концентрации внимания, ухудшение памяти, снижение работоспособности. По выраженности когнитивных нарушений в основной группе умеренные расстройства (УКР) в соответствии со шкалой MMSE регистрировались у 16 пациентов, легкие (ЛКР) – у 3, отсутствие расстройств – у 1 больного. В контрольной группе УКР были отмечены у 14, ЛКР – у 6 пациентов.

Анализируя влияние Мексидола® на психический статус по шкале MMSE (*табл. 2*), следует отметить положительную динамику в обеих группах.

Из *табл. 2* видно, что, как и в случае теста HARS-14, более выраженные конечные результаты наблюдались в основной группе. Так, если до лечения в данной группе отмечалось 16 больных с УКР, то после лечения их количество снизилось до 2, число ЛКР уменьшилось с 3 до 1, и соответственно до 17 выросло количество лиц без когнитивных нарушений. В контрольной группе результаты были скромнее: число пациентов с УКР снизилось с 14 до 8, соответственно, возросло количество больных ЛКР с 6 до 10. Отсутствие когнитивных расстройств регистрировалось и только у 2 участников исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффекты препарата Мексидол® определяются широким спектром фармакологических свойств – антиоксидантным, мембранопротекторным, анксиолитическим, антистрессорным, противосудорожным, нейропротекторным/ноотропным, противотоксическим действием, способностью улучшать мозговое кровообращение, ингибировать агрегацию тромбоцитов. При лечении отдаленных симптомов ЧМТ Мексидол® положительно влияет на астеноневротический синдром, снижает уровень депрессии и тревоги. Благотворное влияние препарата на психическую деятельность проявляется у больных с перенесенной ЧМТ устранением или трансформацией от более выраженных к менее значимым когнитивным нарушениям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурцев Е.М. Отдаленный период военной черепно-мозговой травмы. Под ред. Е.М. Бурцева, А.С. Боброва. М.: Медицина, 1986. 207 с.
2. Мякотных В.С. Патология нервной системы у ветеранов Афганистана. Екатеринбург: УПФ «Наука», 1994. 272 с.
3. Таланкина Н.З. Особенности развития и течения травматической болезни головного мозга у лиц, перенесших современную легкую боевую черепно-мозговую травму: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2001. 22 с.
4. Шерман М.А., Шутов А.А. Динамика психовегетативных расстройств у лиц с последствиями легкой боевой черепно-мозговой травмы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. № 1. С. 17–20.
5. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2. Когнитивные нарушения. Неврологический журнал. 2001. № 3. С. 14–18.
6. Hibler R.J. Battlefield stress: management techniques. Millit.Med. 1984; 149(1): 5–8.
7. Orrison W.W., Gentry L.R., Stimac G.K. Blinded comparison of cranial CT and MR in closed head injury evaluation. Amer. J. Neuroradiol. 1994; 15(2): 351–56.
8. Sandel M.E., Abrams P.L., Horn L.J. Hypertension after brain injury. Arch. Phys. Med. Rehabil. 1986; 67(7): 469–72.

НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ АТАКЕ

С.А. МИХАЙЛОВА
ГАУЗ «Городская поликлиника № 1» г. Казани

Цель исследования – изучить влияние препарата Мексидол на результаты лечения артериальной гипертензии (АГ) и транзиторной ишемической атаки (ТИА) при добавлении к базисной терапии.

Материал и методы. 110 больных в возрасте 40–70 лет с диагнозом «Артериальная гипертензия. Хроническая ишемия головного мозга. Транзиторная ишемическая атака» были разделены методом случайного распределения на 2 группы: в основной группе больным назначали базисную терапию + Мексидол®, в контрольной группе пациенты получали только базисную терапию.

Результаты. При лечении АГ базисными препаратами совместно с Мексидолом® у пациентов достигалось более комфортное снижение АД, уменьшалось повреждение нервной ткани ишемического и гипоксического характера. Кроме этого, добавление Мексидола вело к уменьшению приступов головных болей напряжения, стресса и чувства тревоги от страха гипертонического криза, позволяло нормализовать концентрацию липопротеинов низкой плотности при использовании меньших доз статинов.

Заключение. Нейропротекция сосудов головного мозга с помощью Мексидола® снижает риск ТИА при плохо контролируемой АГ, частых гипертонических кризах, сочетании АГ с ожирением и гиперхолестеринемией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, транзиторная ишемическая атака, Мексидол®.

Артериальная гипертензия (АГ) – это состояние, которое определяется стойким увеличением систолического артериального давления ⩾140 мм рт.ст. и более и диастолического давления ⩾ 90 мм рт.ст. В развитии заболевания имеют значение как внутренние (гормональная, нервная системы), так и внешние факторы (чрезмерное потребление поваренной соли, алкоголя, курение, ожирение).

Транзиторная ишемическая атака (ТИА) – преходящее (временное) острое расстройство церебрального кровообращения, сопровождающееся появлением неврологической симптоматики, которая полностью регрессирует не позднее чем через 24 ч. Клиника ТИА варьирует в зависимости от сосудистого бассейна, в котором возникло снижение кровотока.

Нейропротекция – это лечебный процесс, направленный на снижение повреждения нейронов от различных повреждающих факторов и на различных уровнях (биохимических, молекулярных, гистологических).

Цель исследования – изучить эффекты добавления препарата Мексидол к базисной терапии у пациентов с АГ, хронической ишемией мозга и ТИА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 110 больных (65 мужчин и 45 женщин) в возрасте 40–70 лет (средний возраст 59±2,0 года) с диагнозом «Артериальная гипертензия. Хроническая ишемия головного мозга. Транзиторная ишемическая атака».

Диагноз устанавливали на основании анамнеза, клинического и лабораторного обследований, соответствующих изменений на ЭКГ, ЭхоКГ, ультразвуковой допплерографии артерий шеи, КТ головного мозга. Пациенты были разделены методом случайного распределения на 2 группы:

- в основной группе больным назначали базисную терапию + внутримышечное введение 5 мл Мексидола® в сутки в течение 14 дней с последующим переходом на внутренний прием препарата в дозе 250 мг 2 раза/сут;
- в контрольной группе пациенты получали только базисную терапию.

Длительность лечения в обеих группах составила 8 нед, продолжительность наблюдения – 12 нед. Все пациенты находились на амбулаторном лечении.

Критериями включения в исследование были возраст не менее 18 лет, диагностированные АГ и ТИА в анамнезе. Препараты назначались независимо от решения о включении пациента в исследование. У большинства больных в семейном анамнезе имели место сердечно-сосудистые заболевания у матери в возрасте до 65 лет (55% больных), отягощенная наследственность со стороны отца до 55 лет (45%), выявленные по результатам всероссийской диспансеризации. У большего количества пациентов была 2-я степень повышения АД.

Всем пациентам проводили общеклиническое обследование, определяли биохимические показатели: липидограмму, общий билирубин, активность трансаминаз, креатинин, мочевину, глюкозу крови. Учитывались особенности течения основного заболевания, включая уровни артериального давления (АД), общее самочувствие и жалобы, частоту возникновения гипертонических кризов. Также оценивались основные показатели ЭКГ и суточного мониторирования АД. Достоверность расхождений показателей определяли с помощью парного t критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования показали, что Мексидол® оказывает специфическое положительное влияние на метаболические эффекты мозга и реологию крови, улучшает кровоснабжение головного мозга. Это вело к нормализации образа жизни пациента в виде уменьшения приступов головных болей напряжения, снижения стресса и чувства тревоги от страха гипертонического криза.

Добавление Мексидола® к базисной терапии позволяло нормализовать концентрацию липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) при использовании меньших доз статинов, что уменьшало побочные эффекты этой группы препаратов.

При лечении АГ базисными препаратами (ингибиторы АПФ, сартаны, диуретики, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция) совместно с Мексидолом® у пациентов достигалось более комфортное снижение АД, уменьшалось повреждение нервной ткани как ишемического, так и гипоксического характера.

Нейропротекция сосудов головного мозга с помощью Мексидола® снижала риск ТИА. Эта мера служит профилактикой инсультов, а значит, способствует уменьшению количеств инвалидизации населения и увеличению продолжительности жизни пациентов с факторами риска (отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым болезням, влияние негативных факторов окружающей среды, курение, ожирение, неконтролируемое АД, употребление алкоголя).

Во время клинических исследований доказаны безопасность Мексидола®, отсутствие зарегистрированных побочных явлений и аллергических реакций. Мексидол® улучшает когнитивные функции головного мозга и приверженность пациентов к терапии основного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение Мексидола® снижает риск ТИА у пациентов с плохо контролируемой АГ, частыми гипертоническими кризами, сочетании АГ с ожирением и гиперхолестеринемией. Использование Мексидола® на протяжении 20 лет показывает целесообразность назначения его больным с высоким кардиоваскулярным риском для снижения факторов риска сердечно-сосудистой смерти и в целом поддержания здорового образа жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Улумбекова Э.Г., Челышева Ю.А. Гистология, эмбриология, цитология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 408 с.
2. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Хроническая ишемия мозга (факторы риска, патогенез, клиника, лечение). М.: АСТ 345, 2016. 87 с.
3. Вышковский Г.Л. Регистр лекарственных средств России РЛС Энциклопедия лекарств, 24 выпуск. 2015.
4. Гайфуллина А.Г. Медицинская терминология. Учебное пособие для студентов специальностей «медицинская биофизика», «медицинская биохимия». Казань: КГМУ, 2014. 46 с.
5. Руководство по первичной медико-санитарной помощи. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006. 1584 с.

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ, ВАЗОАКТИВНОГО И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ЭФФЕКТОВ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® У ПАЦИЕНТОВ С НАЧАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Т.Г. НАЗАРКО
МБУЗ «Городская поликлиника № 19», г. Краснодар

Цель исследования – оценить клиническую эффективность, вазоактивный и метаболический эффекты препарата Мексидол® у пациентов с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения (НПНМК).

Материал и методы. Обследованы 40 пациентов 55–74 лет с хронической ишемией головного мозга – НПНМК – на фоне артериальной гипертензии, вегетососудистой дистонии и атеросклероза. Больные были рандомизированы на 2 группы: пациенты основной группы (n=20) получали антиоксидант Мексидол® внутримышечно по 100 мг в течение первых 10 дней, далее перорально по 125 мг 3 раза/сут в течение 20 дней в сочетании с базисной терапией; пациенты контрольной группы (n=20) в течение 40 дней получали только базисную терапию. До начала терапии, на 10-й и 30-й дни лечения оценивали эффективность Мексидола® по клиническим шкалам, показателям церебральной гемодинамики, по данным транскраниального дуплексного сканирования.

Результаты. У пациентов, получавших Мексидол®, достоверно (p <0,05–0,01) по сравнению с показателями до начала лечения, а также по сравнению с контрольной группой уменьшилась выраженность астенических и тревожных расстройств, улучшилось состояние статико-локомоторных и когнитивных функций. У больных, получавших Мексидол®, достоверно улучшились показатели церебральной гемодинамики за счет уменьшения периферического сосудистого сопротивления и нормализации венозного оттока из полости черепа. Прием мексидола достоверно снижал интенсивность головной боли.

Заключение. Полученные результаты позволяют рассматривать мексидол как эффективный препарат в комплексном лечении начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения.

Ключевые слова: начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения, антиоксиданты, нейропротекторы, Мексидол®.

К начальным проявлениям недостаточности кровоснабжения мозга (НПНМК) относят синдром, включающий признаки основного сосудистого заболевания и частые (⩾1 раза в неделю на протяжении последних трех месяцев) жалобы на головные боли, головокружение, шум в голове, нарушение памяти и снижение работоспособности. Причем основанием для установления диагноза НПНКМ может быть только сочетание ⩾ 2 из 5 перечисленных возможных жалоб больных. Кроме того, следует особо отметить, что у пациента не должно быть симптомов очагового поражения ЦНС, преходящих нарушений мозгового кровообращения (транзиторных ишемических атак и церебральных гипертонических кризов), поражений мозга другого происхождения, таких как последствия черепно-мозговых травм, нейроинфекции, опухоли, а также тяжелых психических и соматических заболеваний.

Основными этиологическими факторами возникновения НПНМК служат артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз и вегетососудистая дистония (ВСД).

Наиболее значительную роль в патогенезе НПНМК играют:

- нарушение нервной регуляции сосудов;
- морфологические изменения экстра- и интракраниальных сосудов (стенозы и окклюзии);

• изменения биохимических и физико-химических свойств крови – увеличение вязкости, адгезии и агрегации форменных элементов крови;
• нарушения метаболизма мозга;
• заболевания сердца.

Один из наиболее ранних и частых симптомов НПНМК – головная боль, характер и локализация которой отличаются большим разнообразием. Причем нередко она не зависит от уровня артериального давления.

Головокружение может служить ранним признаком сосудистых нарушений в вертебрально-базилярной системе. Появление шума объясняется затруднением тока крови в близко расположенных к лабиринту крупных сосудах.

Память при НПНМК чаще всего ухудшается на текущие события, тогда как профессиональная память и память на прошлое не снижается. Чаще страдает механическая память, чем логическая. Ухудшаются как умственная, так и физическая работоспособность. Изменения психического тонуса отмечаются преимущественно при увеличении объема и ограничении времени выполнения заданий и сочетаются с нарушениями в эмоционально-личностной сфере. Нередко у больных НПНМК отмечаются астенический, ипохондрический, тревожно-депрессивный и другие неврозоподобные синдромы.

Суть нейропротекторной терапии – уменьшение поражения ткани головного мозга как при острых цереброваскулярных событиях, так и при хронической прогрессирующей энцефалопатии. Если при острой церебральной ишемии нейропротекция направлена на прерывание каскада патобиохимических реакций, приводящих к гибели клеток и формированию инфаркта, то при НПНМК ее целью служит поддержание жизнедеятельности клеток мозга в условиях длительной гипоксии. Уже при небольшой степени церебральной гипоксии нарушается работа дыхательной цепи митохондрий, развивается митохондриальная дисфункция, приводящая к энергодефициту (снижению синтеза АТФ) и оксидантному стрессу, т.е. к избыточному внутриклеточному накоплению свободных радикалов, активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) с избыточным накоплением его продуктов; это усугубляет перевозбуждение глутаматных рецепторов и усиливает глутаматные эксайтоксические эффекты. Ткань мозга особенно чувствительна к окислительному стрессу, так как чрезвычайно богата ненасыщенными липидами, входящими в состав мембранных фосфолипидов и являющимися основными субстратами свободно-радикального (перекисного) окисления. Исходя из этого, важным направлением нейропротекции признается терапия антиоксидантами, способными прерывать цепь реакций свободно-радикального ПОЛ или непосредственно разрушать молекулы перекисей. Применение антиоксидантов в настоящее время считается одним из перспективных методов неспецифической терапии хронических нарушений мозгового кровообращения.

Среди этой группы препаратов высокую эффективность в экспериментальных и клинических исследованиях показал отечественный препарат Мексидол® (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат), представляющий собой по химической структуре соль янтарной кислоты. В условиях ишемии и гипоксии он улучшает усвоение кислорода и усиливает аэробный гликолиз в мозговой ткани, подавляет свободно-радикальное окисление липидов клеточных мембран и повышает активность эндогенных антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и цероплазмина, увеличивает концентрацию восстановленной формы глутатиона, предупреждает снижение активности глутатионзависимых ферментов. Мексидол® способен оказывать положительное воздействие на церебральный метаболизм, а также нормализовать состояние микроциркуляции, в первую очередь за счет улучшения реологических свойств крови и снижения агрегации тромбоцитов.

В настоящее время накоплен достаточно большой опыт применения Мексидола® в комплексной терапии хронической цереброваскулярной недостаточности. Однако вопросы, связанные с применением препарата при НПНМК у больных пожилого возраста, остаются недостаточно изученными, что и определило целесообразность проведения настоящего исследования.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность, вазоактивный и метаболический эффекты препарата Мексидол® у пациентов с НПНМК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 40 пациентов (26 женщин и 14 мужчин) в возрасте от 45 до 60 лет (средний возраст 50,7±1,1 лет) с НПНМК, обусловленными АГ, ВСД или их сочетанием с атеросклерозом.

Диагноз НПНМК и стадию заболевания устанавливали на основании принятых в нашей стране критериев [6]. Длительность заболевания варьировала от 2 до 8 лет, составляя в среднем 4,9±0,8 лет.

Критериями включения больных в исследование были:
• среднее или высшее образование;
• наличие предшествовавшей исследованию стандартизованной лекарственной терапии;
• информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись:
- энцефалопатия несосудистого генеза;
- тяжелые соматические, психические, эндокринные, гематологические, онкологические заболевания;
- деменция;
- перенесенные инсульты, черепно-мозговые травмы, инфекционные заболевания ЦНС;
- применение в течение последних 6 мес терапии, способной исказить результаты обследования (анксиолитики, антидепрессанты).

Больные НПНМК были рандомизированы методом конвертов на 2 группы по 20 человек в каждой:
- пациенты основной группы (14 женщин и 6 мужчин, средний возраст 49,1±1,2 года) получали Мексидол® внутримышечно по 100 мг (2,0 мл 5% раствора) в течение первых 10 дней, затем перорально по 1 таб. (125 мг) 3 раза/сут в течение 20 дней. Также больным основной группы проводилась базисная терапия в следующем объеме: антигипертензивное лечение – периндоприл в дозе 5–20 мг/сут, антиагреганты – ацетилсалициловая кислота + магния оксид по 75 мг/сут;
- пациенты контрольной группы (12 женщин и 8 мужчин, средний возраст 50,3±1,0 года), получали в течение 30 дней лишь вышеуказанную базисную терапию.

Прием других вазоактивных и ноотропных препаратов исключался.

Обследование пациентов обеих групп проводилось до начала терапии (1-й визит, включение в исследование), на 10-й (2-й визит, промежуточный контроль) и 30-й дни лечения (3-й визит, завершающий). Во время всех визитов проводился комплексный клинический осмотр пациентов, выяснялась переносимость препаратов, фиксировались любые побочные эффекты.

Динамику основных субъективных неврологических симптомов у пациентов с НПНМК оценивали по стандартизированной рейтинговой 5-балльной шкале: от 0 (нет нарушений) до 4 (грубые нарушения).

Динамику когнитивных расстройств оценивали по суммарному баллу краткой шкалы оценки психического статуса (Mini Mental State Examination – MMSE) [35], отдельно определяли показатели памяти (субтест «память» по MMSE), внимания (проба Шульте) , беглости речи (субтест «беглость речи» батареи тестов лобной дисфункции — БТЛД, тест вербальных ассоциаций – литеральных и категориальных) [34, 36].

Уровень общей астении оценивали по шкале MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventiry), качество сна – по анкете федерального сомнологического центра [2]. Влияние препарата на эмоциональную сферу пациентов определяли по изменению показателей реактивной и личностной тревожности (шкала Спилбергера), а также депрессии (опросник Бека).

Общая клиническая эффективность препарата Мексидол® оценивалась на последнем визите по 9-ступенчатой шкале следующим образом:
1. выздоровление;
2. выраженное улучшение;
3. умеренное улучшение;
4. минимальное улучшение;
5. без изменений;
6. минимальное ухудшение;
7. умеренное ухудшение;
8. выраженное ухудшение;
9. максимальное увеличение выраженности всех симптомов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические тесты

Все включенные в исследование пациенты завершили его. Установлено, что Мексидол® прежде всего положительно влиял на выраженность субъективных неврологических симптомов, отражающих наличие эмоциональных (раздражительность, чувство внутреннего напряжения и тревоги, пониженный фон настроения), в том числе астенических (повышенная утомляемость) нарушений. Достоверное уменьшение среднего рейтингового балла этих жалоб наблюдалось уже на 10-й день лечения ($p < 0,05$) и продолжало нарастать к 30-му дню исследования ($p < 0,01$). Выраженность остальных субъективных симптомов, кроме головной боли, статистически значимо снижалась к окончанию курса лечения ($p < 0,01$).

Средний рейтинговый балл жалоб на раздражительность, чувство внутреннего напряжения и тревоги, пониженный фон настроения был достоверно меньше в основной группе по сравнению с контрольной уже на 10-й день исследования ($p < 0,05$), а остальных субъективных симптомов – на 30-й день ($p < 0,05–0,01$). По отношению к головной боли улучшение при лечении Мексидолом® оказалось статистически недостоверным (*табл. 1*).

По суммарному баллу MMSE достоверных изменений в выраженности когнитивных нарушений, а также различий между пациентами сравниваемых групп не выявлено. Вместе с тем отмечено положительное влияние терапии Мексидолом® на мнестические функции (кратковременная память) в виде статистически значимого улучшения результатов субтеста MMSE «память» на 30-й день исследования ($p < 0,01$); пациенты основной группы к окончанию курса лечения демонстрировали существенно лучший результат по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Положительное влияние препарата зафиксировано и в отношении нарушений нейродинамических функций мозга

Таблица 1. Динамика субъективных неврологических симптомов у пациентов с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга в основной и контрольной группах (баллы, M±m)

СУБЪЕКТИВНЫЙ СИМПТОМ	ОСНОВНАЯ ГРУППА (N=20)*			КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА (N=20)**		
	1-Й ДЕНЬ	10-Й ДЕНЬ	30-Й ДЕНЬ	1-Й ДЕНЬ	10-Й ДЕНЬ	30-Й ДЕНЬ
Головная боль	2,6±0,2	2,5±0,2	2,3±0,2	2,5±0,2	2 2,3±0,2	2,2±0,2
Головокружение	1,9±0,2	1,7±0,2	1,1±0,1**	2,0±0,2	1,6±0,2	1,5±0,2#
Неустойчивость и пошатывание при ходьбе	1,6±0,2	1,3±0,2	1,0±0,1**	1,7±0,1	1,6±0,2	1,5±0,1#
Шум в голове и ушах	1,9±0,2	1,6±0,2	0,9±0,2**	1,8±0,2	1,5±0,2	1,4±0,2#
Повышенная утомляемость	2,2±0,2	1,7±0,1*	1,0±0,2**	2,0±0,2	1,8±0,2	1,5±0,1#
Чувство тревоги	2,8±0,1	2,2±0,2*	1,4±0,1**	2,9±0,1	2,7±0,1#	2,4±0,2##
Пониженный фон настроения	2,6±0,2	2,0±0,2*	1,3±0,2**	2,7±0,2	2,5±0,1#	2,3±0,2##
Раздражительность	2,7±0,2	2,1±0,2*	1,5±0,2**	2,8±0,2	2,6±0,2#	2,4±0,2##
Ухудшение памяти	2,8±0,1	2,5±0,1	2,0±0,1**	2,8±0,1	2,6±0,1	,5±0,1°
Нарушение сна	2,9±0,1	2,7±0,2	1,9±0,2**	2,8±0,2	2,6±0,2	2,4±0,1

Таблица 2. Динамика мнестических и нейродинамических функций у пациентов с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга в основной и контрольной группах (M±m)

ПОКАЗАТЕЛЬ	ОСНОВНАЯ ГРУППА (N=20)			КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА (N=20)		
	1-Й ДЕНЬ	10-Й ДЕНЬ	30-Й ДЕНЬ	1-Й ДЕНЬ	10-Й ДЕНЬ	30-Й ДЕНЬ
MMSE, субтест «память», баллы	1,9±0,1	2,2±0,1	2,7±0,2**	2,0±0,1	2,2±0,2	2,3±0,1#
Проба Шульте	54,8±1,2	52,8±1,3	40,9±1,1**	51,8±1,2	48,6±1,2	47,5±1,4##
БТЛД, субтест «беглость речи», баллы	1,7±0,2	1,9±0,2	2,6±0,1**	1,8±0,2	1,9±0,1	1,9±0,1
Литеральные ассоциации, число слов за 1 мин	12,9±0,2	13,9±0,3	15,9±0,4*	13,1±0,3	13,8±0,4	14,1±0,3#
Категориальные ассоциации, число слов за 1 мин	15,1±0,5	16,4±0,5	17,1±0,4*	15,2±0,4	15,5±0,5	15,8±0,5#

Таблица 3. Динамика уровней общей астении, депрессии, тревожности и качества ночного сна у пациентов с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга в основной и контрольной группах (в баллах, M±m)

ПОКАЗАТЕЛЬ	ОСНОВНАЯ ГРУППА (N=20)			КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА (N=20)		
	1-Й ДЕНЬ	10-Й ДЕНЬ	30-Й ДЕНЬ	1-Й ДЕНЬ	10-Й ДЕНЬ	30-Й ДЕНЬ
Общая астения	16,9±0,5	14,8±0,5**	10,9±0,3**	16,5±0,5	15,9±0,5#	15,7±0,3##
Депрессия	15,5±0,7	14,7±0,5	11,4±0,5**	15,4±0,6	14,9±0,7	14,7±0,8#
Реактивная тревожность	49,2±1,8	42,0±1,8**	35,7±2,3**	49,8±1,9	48,1±1,8#	44,9±1,7##
Личностная тревожность	53,8±1,5	45,3±0,9**	37,6±1,6**	52,1±1,3	50,8±1,4#	45,1±1,3##
Ночной сон	17,0±0,5	17,7±0,5	20,9±1,0**	17,1±0,5	17,6±0,5	17,9±0,8#

Примечания: основная группа – базисная терапия (периндоприл по 5–20 мг/сут + ацетилсалициловая кислота/магния оксид по 75 мг/сут) + Мексидол® (в/м по 100 мг (2,0 мл 5% раствора) в течение первых 10 дней, затем перорально по 125 мг 3 раза/сут в течение 20 дней); контрольная группа – только базисная терапия; * – p <0,05, ** – p <0,01 – достоверные различия показателя по сравнению с исходным; # – p <0,05, ## – p <0,01 – достоверные различия показателя основной и контрольной групп.

(способность к концентрации и поддержанию внимания, скорость образования ассоциаций и речевой продукции). У пациентов, принимавших мексидол, значительно улучшились показатели беглости речи и концентрации внимания на 30-й день лечения (*табл. 2*).

Также зарегистрирован редуцирующий эффект Мексидола® на эмоциональные расстройства у больных НПНМК. У пациентов основной группы выявлено статистически значимое снижение уровней общей астении, реактивной и личностной тревожности как на 10-й, так и на 30-й день лечения, в том числе и по сравнению с контрольной группой (p <0,05–0,01). В то же время положительное влияние Мексидола® на уровень депрессии и качество сна у пациентов, его принимавших, достигало уровня достоверной значимости (p <0,05–0,01) только к окончанию курса лечения (*табл. 3*).

Таким образом, при оценке клинической эффективности Мексидола® у пожилых пациентов с НПНМК установлено, что препарат оказывает наиболее выраженное действие на эмоциональные (в первую очередь астенические и тревожные) нарушения. Более медленно на фоне лечении Мексидолом® регрессировали вестибулоатактические (*табл. 4*) и когнитивные (мнестические и нейродинамические) расстройства, что в целом согласуется с данными других исследователей.

Избирательное действие препарата на субъективные и объективные неврологические симптомы НПНМК можно объяснить исходя из его фармакологических свойств. По направленности психотропного эффекта Мексидол®, производное 3-оксипиридинов, имеет сходство с транквилизаторами бензодиазепинового ряда, поскольку модулирует рецепторные комплексы мембран мозга (в частности, ГАМК-бензодиазепиновый хлорионофорный комплекс) и усиливает их способность к связыванию с нейромедиаторами. Ноотропное и церебропротекторное действие Мексидола® связано с блокированием синтеза простагландинов, влияющих на структурную лабильность нейрональных мембран, а также с повышением функциональной активности мембран с образованием устойчивых конформационных изменений и активацией синаптических процессов, что клинически проявляется улучшением когнитивных функций у пациентов с НПНМК.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ МЕКСИДОЛ®

Средний показатель общей клинической эффективности Мексидола® в день завершения лечения составил 3,2+0,5 балла, что соответствовало выраженному и умеренному улучшениям.

В ходе исследования препарат продемонстрировал высокую безопасность: за весь период наблюдения непереносимости препарата и каких-либо побочных явлений у больных не зафиксировано. Не отмечалось нежелательных взаимодействий Мексидола® с другими препаратами (гипотензивными и антиагрегантами) и клинически значимых изменений показателей артериального давления, частоты сердечных сокращений, температуры тела.

Комплаентность к проводимой терапии у вошедших в исследование пациентов составила 100%. На основании проведенного исследования можно заключить, что месячный курс лечения Мексидолом® у пациентов пожилого возраста с НПНМК приводит к уменьшению выраженности субъективных и объективных симптомов, эмоциональных, особенно астенических и тревожных, расстройств, а также оказывает позитивное влияние на статико-локомоторные и когнитивные функции. У пожилых пациентов с НПНМК Мексидол® при курсовом применении улучшает церебральную гемодинамику, уменьшая периферическое сосудистое сопротивление

Таблица 4. Динамика нарушений равновесия и ходьбы по шкале Tinnetti у пациентов основной и контрольной групп (в баллах, M±m)

ПОКАЗАТЕЛЬ	ОСНОВНАЯ ГРУППА (N=20)			КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА (N=20)		
	1-Й ДЕНЬ	10-Й ДЕНЬ	30-Й ДЕНЬ	1-Й ДЕНЬ	10-Й ДЕНЬ	30-Й ДЕНЬ
Субшкала устойчивости	18,3±0,4	19,1±0,5	22,7±0,3**	18,2±0,5	18,7±0,5	19,2±0,4##
Субшкала походки	13,5±0,2	14,1±0,2	15,5±0,2*	13,8±0,3	14,1±0,3	14,5±0,2#
Общий балл	31,8±0,6	33,2±0,7	38,2±0,5**	32,0±0,5	32,8±0,8	33,7±0,6##

Примечания: основная группа – базисная терапия (периндоприл по 5–20 мг/сут + ацетилсалициловая кислота/магния оксид по 75 мг/сут) + Мексидол® (в/м по 100 мг (2,0 мл 5% раствора) в течение первых 10 дней, затем перорально по 125 мг 3 раза/сут в течение 20 дней); контрольная группа – только базисная терапия; * – p <0,05, ** – p <0,01 – достоверные различия показателя по сравнению с исходным; # – p <0,05, ## – p <0,01 – достоверные различия показателя основной и контрольной групп.

и улучшая венозный отток из полости черепа. Препарат обладает положительным метаболическим действием, снижая интенсивность ПОЛ и повышая общую антиокислительную активность крови, что наиболее актуально при лечении пациентов пожилого возраста, для которых характерно наличие выраженной активации свободно-радикальных процессов при относительной недостаточности эндогенных антиоксидантных систем.

Полученные результаты позволяют рассматривать Мексидол® как эффективный препарат для терапии хронических форм цереброваскулярных заболеваний, особенно у лиц пожилого возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блейхер В.М., Крук И.В., Боков С.Н. Методики для исследования внимания и психомоторных реакций. Клиническая патопсихология. М., 2002. С. 57–69.
2. Вейн А.М. и соавт. Депрессия в неврологической практике (клиника, диагностика, лечение). М.: МИА, 2002. 155 с.
3. Верткин А.Л., Дончинова А.А., Наумов А.В., Скорикова Ю.С. Система координат для выбора нейропротективной терапии. РМЖ. 2007. Т. 15. № 16. С. 1211–16.
4. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Горяйнова И.И. Механизм действия и обоснование применения препарата мексидол в неврологии. М., 2002. 14 с.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Хроническая ишемия мозга. М.: Медицина, 2003. 318 с.
6. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. Болезни нервной системы: Руководство для врачей: в 2 т. Т. 1. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2001. С. 231–302.
7. Коробейникова Э.Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой. Лабораторное дело. 1989. № 7. С. 8–9.
8. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. М., 1997. 352 с.
9. Лавров А.Ю., Яхно Н.Н., Бузиашвили Ю.И., Шумилина М.В. Характеристика артериальной и венозной церебральной гемодинамики на разных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии. Приложение «Инсульт». 2005. № 15. С. 4–12.
10. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении. М.: Сервье, 2006. 24 с.
11. Левин О.С., Юнищенко Н.А. Диагностика и лечение когнитивных на- рушений при дисциркуляторной энцефалопатии. Consilium Medicum. 2008. Т. 9. № 8. С. 47–52.
12. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. МЕДпресс-информ, 2010. 256 с.
13. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. 2-е изд., дополн. и перераб. М.: Реальное время, 2003. 336 с.
14. Лещинский Л.Д. Обоснование и опыт применения ингибиторов перекисного окисления липидов (ПОЛ) у больных ишемической болезнью сердца. ТОП-медицина, 1998. № 4. С. 9–11.
15. Медведева Л.А., Загорулько О.И., Гнездилов А.В. Нейропротективная коррекция пароксизмальных расстройств при вегетососудистой дистонии. М., 2006. 23 с.
16. Митьков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. М., 1999. Вып. 4. С. 211– 212, 274.
17. Одинак М.М., Вознюк Н.А. Мексидол в лечении острой и хронической ишемии головного мозга. Вестник практической неврологии. 2003. № 7. С. 21–26.
18. Румянцева С.А., Кравчук А.А., Силина Е.В. Антиоксиданты в терапии цереброваскулярных заболеваний. Лечащий врач. 2006. № 5. С. 42–47.
19. Семченко Л.Н., Дроздова Т.В., Зиновьева М.Н. Применение препарата мексидол для лечения больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью с вестибулокохлеарными проявлениями. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Прил. 1. С. 75–78.
20. 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. С. 33–36.
21. Стаховская Л.В., Гудкова В.В. Место дисциркуляторной энцефалопатии в структуре цереброваскулярных заболеваний. Consilium medicum. Вопросы диагностики и лечения (приложение к журналу «Неврология»). 2009. № 2. С. 28–34.
22. Суслина З.А., Смирнова И.Н., Танашян М.М. и др. Мексидол при хронических формах цереброваскулярных заболеваний. Лечение нервных болезней. 2002. № 3. С. 28–33.

23. Тупеев И.Р., Крыжановский Г.Н., Никушкин Е.В. и др. Антиоксидантная система в динамике комплексного лечения больных эпилепсией традиционными противосудорожными препаратами и антиоксидантом – альфа-токоферолом. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1993. № 10. С. 362–364.
24. Федин А.И. Оксидантный стресс и применение антиоксидантов в неврологии. Атмосфера. Нервные болезни. 2002. № 1. С. 15–18.
25. Федин А.И., Румянцева С.А. Интенсивная терапия ишемического инсульта. М.: Мед книга, 2004. 284 с.
26. Шалашова М.Л., Дудаева Н.Г., Головачева Т.В. Применение мексидола в комбинированной терапии с традиционными антигипертензивными средствами у больных артериальной гипертензией с признаками хронической церебрально-сосудистой недостаточности. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Прил. 1. С. 152–156.
27. Шанин Ю.Н. и др. Антиоксидантная терапия в клинической практике. Ст-Петербург: Изд-во ЭЛБИ, 2003. 121 с.
28. Шетекаури С.А. Современные возможности антиоксидантной терапии и опыт лечения мексидолом хронической цереброваскулярной недостаточности. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Прил. 1. С. 156–159.
29. Шумилина М.В. и др. Дисбаланс венозного церебрального кровообра щения в генезе энцефалопатии у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Анналы хирургии. 2001. № 4. С. 62–67.
30. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. и др. Применение танакана при начальных стадиях сосудистой мозговой недостаточности: результаты открытого многоцентрового исследования. Неврологический журнал. 1998. Т. 3. № 6. С. 18–22.
31. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия. М., 2000. 32 с.
32. Beck A.T. et al. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psichiat. 1961; 5: 561–71.
33. Denckla M.B. Revised neurological examination for subtle signs. Psychopharm Bull. 1985; 21: 773–89.
34. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. Neurology. 2000; 55: 1621–26.
35. Folstein M.F., Filstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State: a practical guide for grading the mental state of patients for the clinician. J Psychiat Res. 1975; 12: 189–98.
36. Guy W., Bonato R. CGI — Clinical Global Impressions Manual for the EC- DEU Assessment Battery 2 Rev. National Institute of Menthal Health. Ed. Chevy Chase. Maryland. 1976; 12: 1–6.
37. Lipton P. Ischemic Cell Death in Brain Neurons. Physiological Reviews. 1999; 79: 1431–68.
38. Manno E.M., Atkinson J.L., Fulgham J.R. et al. Emerging medical and surgical management strategies in the evaluation and treatment of intracerebral hemorrhage. Mayo Clin Proc. 2005; 80: 420–33.
39. Spilberger C.D. et al. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto. 1970; 38.
40. Tinnetti M.E. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. J Am Geriat Soc. 1986; 34: 119–26.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

М.В. НИКИТИНА, Т.В. ЛАЗАРЕВА
ГБУЗ Самарской области «Ставропольская центральная районная больница»

Цель исследования – изучить влияние препарата Мексидол® в составе комплексной терапии неврологической и терапевтической патологии на состояние клинического статуса у пациентов пожилого возраста.

Материал и методы. В составе комплексной терапии хронической ишемии мозга (ХИМ), последствий черепно-мозговых травм, астенических и легких невротических расстройств в сочетании с сопутствующими заболеваниями (артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет) 987 пациентов получали Мексидол®. У лиц в возрасте до 70 лет препарат сначала применялся в дозе 5% 5 мл внутривенно, капельно на физрастворе 0,9% 200 мл в течение 10 дней, далее проводилась поддерживающая терапия таблетированной формой Мексидола® по 125 мг 3 раза в сутки в течение 2 мес. Пациенты в возрасте 71–95 лет получали Мексидол® в дозе 5% 2 мл внутримышечно в течение 10 дней, затем их переводили на поддерживающую терапию таблетированной формой препарата в дозировке 125 мг 2 раза в сутки в течение 2 мес. Эффективность лечения оценивали по выраженности жалоб пациентов, на основании данных клинического обследования до лечения, а также через 10 и 40 дней лечения.

Результаты. Через 14 дней стационарного лечения у 87% пациентов уменьшились головные боли, у 43% – головокружение, у 37% – шум в голове, звон в ушах, у 28% – тревожность. У 63% пациентов улучшился сон, у 58% отмечалось повышение работоспособности. У больных с ХИМ на фоне АГ сократилась частота гипертонических кризов и эпизодов резкого повышения артериального давления. Мексидол® не вызывал серьезных побочных эффектов ни во время лечения, ни после его завершения.

Заключение. Мексидол® – малотоксичный препарат, практически не вызывающий побочных эффектов. Даже при применении в низких дозах он обеспечивает значительное улучшение состояния и самочувствия больных с ХИМ, сокращение жалоб пациента, положительную клиническую картину. При этом Мексидол® зарекомендовал себя как препарат, одинаково эффективный в условиях стационара и поликлиники.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, коморбидность, Мексидол®.

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) – третья по значимости причина смертности и вторая причина инвалидности в большинстве стран мира. ВОЗ прогнозирует дальнейший рост заболеваемости ХИМ в связи со старением населения, увеличением количества пациентов с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), гиперхолестеринемией, ожирением.

ХИМ представляет собой прогрессирующее хроническое диффузное или мультифокальное нарушение мозгового кровообращения, проявляющееся неврологическими и когнитивными синдромами. Наиболее часто причинами ХИМ служат гипертоническая болезнь, атеросклероз.

Хорошо известна сниженная адаптация людей пожилого и старческого возраста к физическим и психическим нагрузкам, стрессам. В значительной степени это обусловлено изменением функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС). Следует иметь в виду и воздействие на вегетативную регуляцию различных медикаментозных препаратов. Это прежде всего гипотензивные средства. Необходимо учитывать и возрастные изменения вегетативной регуляции, ограничивающие диапазон физиологических возможностей.

Следует также учитывать, что у пациентов этой возрастной группы применение многих

вазоактивных препаратов (таких как пентоксифиллин, винпоцетин, ницерголин, инстенон) часто ограничено в связи с выраженными дистрофическими и ишемическими изменениями на ЭКГ, сопутствующими нарушениями ритма, а также необходимостью введения препарата в большом разведении (200–400 мл), что не всегда допустимо, учитывая особенности гемодинамики пожилых.

Цель исследования – изучить влияние препарата Мексидол® в составе комплексной терапии ХИМ, последствий черепно-мозговых травм, астенических и легких невротических расстройств в сочетании с сопутствующими заболеваниями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет) на состояние клинического статуса у пациентов пожилого возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ГБУЗ Самарской области «Ставропольская центральная районная больница», который имеет многопрофильный стационар на 180 коек. В структуре стационара имеются неврологическое отделение на 30 коек и межмуниципальное специализированное отделение для ветеранов войн и лиц, приравненных к ним по льготам на 30 коек.

Наблюдение продолжалось в течение 2 лет (2015–2016). За это время были пролечены 987 пациентов неврологической и терапевтической патологии, имевшие следующие заболевания: ХИМ, последствия черепно-мозговых травм, астенические и легкие невротические расстройства. Все больные имели сопутствующие патологии: гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД). Число больных в возрасте от 40 до 60 лет составило 315 человек (32%), от 61 до 95 лет – 672 человека (68%).

Наиболее распространенными у наших пациентов были жалобы на головные боли (95% случаев), головокружение (75%), подъемы артериального давления (58%), ухудшение памяти и внимания (33%), шаткую походку (43%). Слабость и быструю утомляемость отмечали 32% больных, шум в ушах – 65%, онемение конечностей – 65%.

Головные боли имели разные характер, интенсивность и локализацию. Пациенты с гипертонической болезнью жаловались на периодические давящие тупые головные боли в затылочной области в утренние и вечерние часы, обычно ослабевающие в середине дня, или боли пульсирующего характера в теменной области, ощущение тяжести в лобных и височных отделах к вечеру. Боли усиливались при физической нагрузке, умственном напряжении, при перепадах атмосферного давления.

Головокружения носили несистемный характер.

Снижение памяти на текущие события отмечали 36% пациентов, нарушения сна (раннее пробуждение) – 65%. Эмоционально-волевые расстройства (выраженная истощаемость, слабодушие, слезливость, повышенная утомляемость и снижение работоспособности) имели 77% пациентов, периодические боли в области сердца – 23%.

Эффективность лечения оценивали по степени выраженности жалоб пациентов на основании данных клинического обследования до лечения, а также через 10 и 40 дней лечения (т.е. по окончании 10-дневного курса инъекций Мексидола® и через 30 дней приема таблетированной формы препарата соответственно).

Во время лечения осуществлялся контроль биохимических показателей крови (билирубин, креатинин, мочевина, мочевая кислота, липидограмма, общий белок, глюкоза), ЭКГ-контроль в динамике, повторно оценивались состояние неврологической и психической сферы, при необходимости проводились повторная консультация кардиолога и суточное мониторирование ЭКГ, консультации психолога, психиатра.

В составе комплексной терапии Мексидол® применялся у 987 человек. Лица в возрасте до 70 лет сначала получали препарат в дозе 5% 5 мл внутривенно, капельно на физрастворе 0,9% 200 мл в течение 10 дней, далее проводилась поддерживающая терапия таблетированной формой Мексидола® по 125 мг 3 раза в сутки в течение 2 мес.

Пациенты в возрасте 71–95 лет получали Мексидол® в дозе 5% 2 мл внутримышечно в течение 10 дней, затем их переводили на поддерживающую терапию таблетированной формой препарата в дозировке 125 мг 2 раза в сутки в течение 2 мес.

Эффективность лечения оценивали по степени выраженности жалоб пациентов, на основании данных клинического обследования до лечения, а также через 10 и 40 дней лечения (т.е. после окончания курса инъекций и через 30 дней приема таблетированной формы препарата соответственно).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Действие препарата Мексидол® начало проявляться уже через 3–6 дней терапии и заключалось в уменьшении жалоб на головные боли (35%). Наблюдался регресс выраженности клинических проявлений у больных с жалобами на головокружение (29%), уменьшилось мелькание мушек перед глазами, шум в голове. Мексидол® оказывал положительное влияние на память (особенно на события, происшедшие недавно), улучшал концентрацию внимания и эмоциональный настрой пациентов.

Через 14 дней стационарного лечения у 87% пациентов уменьшились головные боли, у 43% –

головокружение, у 37% – шум в голове, звон в ушах, у 28% – тревожность. У 63% пациентов улучшился сон, у 58% отмечалось повышение работоспособности.

Больные хорошо переносили терапию. Мексидол® не вызывал серьезных побочных эффектов ни во время лечения, ни после его завершения, что свидетельствует о его безопасности и значительно расширяет возможности применения.

У некоторых больных ХИМ при внутривенном струйном введении препарата возникли неприятные ощущения в виде жара, першения в горле, металлического привкуса в полости рта, однако при более медленном введении эти неприятные реакции купировались, и отменять препарат не потребовалось.

Не отмечались нежелательные взаимодействия Мексидола® с другими лекарственными средствами (гипотензивными, препаратами магния, ноотропами, сахароснижающими в составе комплексной терапии).

Лечение Мексидолом® не вызывало нарушений гемодинамики (падений, подъемов артериального давления), изменений частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, а также изменений на ЭКГ. Напротив, со стороны показателей динамики сердечно-сосудистой деятельности отмечались положительные результаты, что делает Мексидол® препаратом выбора при наличии тяжелой хронической патологии сердечно-сосудистой системы.

При применении Мексидола® у больных с ХИМ на фоне АГ сократилась частота гипертонических кризов и эпизодов резкого повышения артериального давления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существенное преимущество Мексидола® заключается в том, что это малотоксичный препарат, который практически не вызывает побочных эффектов. Даже при применении в низких дозах он обеспечивает значительное улучшение состояния и самочувствия больного, сокращение жалоб пациента, положительную клиническую картину. При этом Мексидол® зарекомендовал себя как препарат, одинаково эффективный в условиях стационара и поликлиники.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Горейнова И.И. Механизм действия и обоснование применения препарата Мексидол® в неврологии. Материалы научно-практической конференции по неврологии. М., 2000.
2. Широков Е.А. Дисциркуляторная энцефалопатия: принципы лечения. 2004. № 7. С. 471.
3. Одинак М.М., Вознюк Н.А. Мексидол® в лечении острой и хронической ишемии головного мозга. Вестник практической неврологии. 2003. № 7. С. 21–26.
4. 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. С. 33–36.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В ОСТРЕЙШЕМ И ОСТРОМ ПЕРИОДАХ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Л.Б. НОВИКОВА, К.М. ШАРАПОВА, Л.Р. ШАРАФУТДИНОВА
Кафедра неврологии Института дополнительного профессионального образования Башкирского государственного медицинского университета

Цель исследования – изучение клинической эффективности препарата Мексидол®, его влияния на показатели липидного спектра крови и системы гемостаза у больных с ишемическим инсультом (ИИ) в острейшем и остром периодах.

Материал и методы. Включенные в исследование пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от дозировок и длительности применения препарата: больные 1-й группы (n=45) на фоне базисной терапии получали Мексидол® по 500 мг на 100 мл физиологического раствора внутривенно капельно 1 раз/сут ежедневно в течение 5 дней. Пациенты 2-й группы (n=48) на фоне базисной терапии получали Мексидол® по 500 мг на 100 мл физиологического раствора внутривенно капельно 2 раза/сут ежедневно в течение 21 дня. Степень выраженности неврологического дефицита оценивали при госпитализации, на 5-е и 21-е сутки по шкале NIHSS. Для оценки степени функционального дефицита использовались модифицированная шкала Рэнкин, шкала Бартела, шкала мобильности Ривермид. Лабораторные данные (липидный спектр, показатели коагулограммы) оценивали также при поступлении, на 5-е и 21-е сутки. В качестве группы контроля были обследованы 24 практически здоровых лиц.

Результаты. При анализе показателей липидного спектра с учетом периода и тяжести ИИ выявлено, что у больных в острейшим периоде (1–5-е сутки) и с тяжелой формой заболевания показатели содержания общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) были значительно выше, чем у больных в остром периоде (21-е сутки) и со среднетяжелой формой инсульта. При изучении состояния системы гемостаза у больных с ИИ было выявлено, что его показатели значительно превышают показатели лиц контрольной группы в среднем на 38,8% (p <0,01), причем у больных в острейшим периоде и с тяжелой формой заболевания они были выше, чем у пациентов в остром периоде и со среднетяжелой формой инсульта. При этом во 2-й группе отмечено более выраженное снижение уровней ОХ, ЛПНП, ТГ по сравнению с 1-й группой. Показатели системы гемостаза у пациентов 2-й группы также продемонстрировали более убедительное снижение ее активации в сравнении с больными 1-й группы.

Заключение. Включение Мексидола® в комплексную терапию больных с ОНМК по ишемическому типу в острейшем и остром периодах заболевания является патогенетически обоснованным и проявляется улучшением неврологического статуса, снижением активности системы гемостаза, гиполипидемическим эффектом вплоть до достижения уровня физиологических значений к моменту завершению стационарного лечения.

Ключевые слова: головной мозг, ишемический инсульт, липидный спектр, гемостаз, Мексидол®.

Церебральный инсульт остается актуальной медико-социальной проблемой в связи с высокой заболеваемостью, инвалидизацией и смертностью. В России заболеваемость инсультом является одной из самых высоких в мире и составляет 3,4 на 1000 человек в год, что в абсолютных цифрах превышает 450 000 новых инсультов в год. Около 30% инсультов в остром периоде заболевания завершаются летальным исходом. К труду возвращается не более 20% больных, перенесших инсульт (причем 1/3 заболевших – это люди трудоспособного возраста), 60% остаются инвалидами, 20% нуждаются в уходе других лиц. Кроме того, у них значительно возрастает риск повторного инсульта.

Церебральный инсульт рассматривается как сосудистая катастрофа, развивающаяся во времени и пространстве в ходе прогрессирования ишемии головного мозга от минимальных функциональных изменений до необратимого структурного поражения головного мозга – некроза. Это неотложное состояние, требующее экстренной госпитализации в специализированное нейрососудистое отделение, предпочтительно в первые 3–4,5 ч от начала инсульта, т.е. в период «терапевтического окна».

Основными направлениями терапии ишемического инсульта в острейшем и остром периодах служат реканализация (тромболизис, тромбоэкстракция) и первичная нейропротекция, направленная на прерывание быстрых механизмов глутамат-кальциевого канала с целью коррекции дисбаланса возбуждающих и тормозных нейротрансмиттерных систем. Этот вид нейропротекции должен быть начат с первых минут ишемического инсульта (ИИ) и продолжаться на протяжении первых трех дней инсульта, особенно активно в первые 12 ч. Вторичная нейропротекция направлена на прерывание отсроченных механизмов смерти клеток (отдаленные последствия ишемии) и включает применение ингибиторов провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, антиоксидантов, трофических факторов, нейропептидов.

В настоящее время большие усилия прилагаются для поиска лекарственных препаратов-нейропротекторов, способных обеспечить коррекцию оксидантного стресса, сохранить структуру гематоэнцефалического барьера и предотвратить разрушение нейрональных мембран. Один из таких препаратов – Мексидол®, представляющий по химической структуре соль янтарной кислоты (2-этил-6-метил-3 оксипиридин сукцинат). Мексидол является антиоксидантом – ингибитором свободных радикалов, мембранопротектором, уменьшающим активацию перекисного окисления липидов, повышающим активность физиологической антиоксидантой системы, активирующим энергосинтезирующие функции митохондрий и улучшающим энергетический обмен в клетке. Он обладает гиполипидемическим действием, уменьшая в крови уровень общего холестерина (ОХ) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Цель настоящего исследования – изучение клинической эффективности препарата Мексидол®, его влияния на показатели липидного спектра крови и системы гемостаза у больных с ИИ в острейшем и остром периодах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в Региональном сосудистом центре на базе отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) ГБУЗ РБ «Больница скорой медицинской помощи» г. Уфы. В исследование включались больные, госпитализированные в экстренном порядке с диагнозом «ОНМК по ишемическому типу» в первые часы от развития инсульта. Диагноз ИИ был верифицирован с помощью нейровизуализационных методов исследования (компьютерная томография или магнитно-резонансная томография головного мозга). Патогенетический вариант развития ИИ определялся в соответствии с критериями TOAST.

Комплексное клинико-биохимическое исследование было проведено 93 пациентам (34 мужчины и 59 женщин) в острейшем и остром периодах ИИ. Средний возраст больных составил 56,9±8,9 года. По степени тяжести неврологического дефицита, согласно данным шкалы NIHSS, у 57 больных (61,3%) была определена средняя степень тяжести инсульта, у 36 (38,7%) – тяжелая степень. В структуре соматической патологии преобладали гипертоническая болезнь (у 72 (77%) больных) и атеросклероз (21 (23%)). Атеротромботический подтип ИИ был определен у 79 больных, кардиоэмболический – у 14.

Для оценки степени выраженности неврологического дефицита, повседневной активности – независимости, жизнедеятельности и мобильности больного использовались шкалы NIHSS, модифицированная шкала Рэнкин (The Modified Rankin Scale), шкала Бартела, шкала мобильности Ривермид (Rivermead mobility index). Лабораторные данные (липидный спектр, показатели коагулограммы) оценивали также при поступлении на 1-е, 5-е и 21-е сутки. В качестве группы контроля были обследованы 24 практически здоровых лиц в возрасте 39–65 лет (средний возраст 59,3±7,4 года). Эти лица не имели отклонений в лабораторных показателях липидного обмена и гемостаза, в результате проведенной нейровизуализации патология у них не определялась. Показатели группы контроля принимались за «физиологический коридор».

Включенные в исследование пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от дозировок и длительности применения препарата:

- больные 1-й группы (n=45) на фоне базисной терапии получали Мексидол® по 500 мг на 100 мл физиологического раствора внутривенно капельно 1 раз/сут ежедневно в течение 5 дней;
- больные 2-й группы (n=48) на фоне базисной терапии получали Мексидол® по 500 мг на 100 мл физиологического раствора внутривенно капельно 2 раза/сут ежедневно в течение 21 дня.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ Microsoft Excel 7.0.

Таблица 1. Степень неврологического дефицита, уровень активности и жизнедеятельности больных разных групп, включенных в исследование

ШКАЛЫ	КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ					
	КОНТРОЛЬ		ТЯЖЕЛЫЙ ИНСУЛЬТ		СРЕДНЕТЯЖЕЛЫЙ ИНСУЛЬТ	
	При поступлении	При выписке	При поступлении	При выписке	При поступлении	При выписке
NIHSS	11,0±0,3	5,0±0,4	16,4±0,4	10,2±0,3	12,4±0,3	3,4±0,4
Индекс мобильности Ривермида	3,5±0,5	7,1±0,7	2,0±0,4	5,5±0,6	3,5±0,5	9,0±0,7
Модифицированная шкала Рэнкина	3,7±0,3	2,5±0,3	4,1±0,3	3,3±0,2	3,7±0,3	2,0±0,3
Шкала Бартела	70,9±5,7	85,0±5,0	58,7±5,1	69,3±4,9	79,5±5,3	92±5,0

РЕЗУЛЬТАТЫ

Степень неврологического дефицита, уровень активности и жизнедеятельности больных с ИИ приведены в *табл.1*.

На фоне лечения Мексидолом® у больных с ИИ отмечалось значительное улучшение показателей по всем шкалам в сравнении с контролем ($p < 0,05$).

До лечения при оценке липидного спектра обследуемых пациентов с ИИ было выявлено значительное повышение показателей уровней общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ) в сравнении с контролем соответственно на 46,3% ($p < 0,01$) и 79,7% ($p < 0,01$). При анализе показателей липидного спектра с учетом периода и тяжести ИИ было выявлено, что у больных в острейшем периоде (1–5-е сутки) и с тяжелой формой заболевания показатели содержания общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) были значительно выше, чем у больных в остром периоде (21-е сутки) и со среднетяжелой формой инсульта ($p < 0,05$) (*табл. 2*).

При изучении состояния системы гемостаза у больных с ишемическим инсультом было выявлено, что рассматриваемые показатели значительно превышают показатели лиц контрольной группы в среднем на 38,8% ($p < 0,01$), причем у больных в острейшим периоде и с тяжелой формой заболевания они были выше, чем у пациентов в остром периоде и со среднетяжелой формой инсульта (*табл. 3*).

Следующим этапом исследования стало изучение эффективности влияния проводимой терапии на параметры липидного спектра (ОХ, ЛПНП, ТГ) и системы гемостаза (ПТИ, фибриноген, АЧТВ, РФМК, МНО на 5-е и 21-е сутки лечения).

Как уже указывалось, при динамическом наблюдении была выявлена тенденция к улучшению и приближению к нормативным показателям анализируемых параметров. При этом во 2-й группе по сравнению с 1-й отмечено более выраженное снижение уровней ОХ, ЛПНП, ТГ. Показатели системы гемостаза у пациентов 2-й группы также продемонстрировали более убедительное снижение ее активации в сравнении с больными 1-й группы.

Динамика исследуемых биохимических показателей крови у больных с ИИ на фоне лечения препаратом Мексидол® коррелировала с улучшением неврологического статуса, повышением активности, мобильности больных и их способности к

Таблица 2. Показатели липидного спектра крови у больных с разной степенью тяжести ишемического инсульта

ПОКАЗАТЕЛЬ	ПАЦИЕНТЫ						
	КОНТРОЛЬ	ТЯЖЕЛЫЙ ИНСУЛЬТ			СРЕДНЕТЯЖЕЛЫЙ ИНСУЛЬТ		
		1-е сутки	5-е сутки	21-е сутки	1-е сутки	5-е сутки	21-е сутки
ОХ, ммоль/л	4,6	6,6± 0,19	5,9±0,20	4,8 ±0,21	6,0 ± 0,18	5,0±0,19	4,4±0,22
ТГ, ммоль/л	1,2	3,3±0,21	2,9±0,22	1,8 ±0,23	3,0±0,20	2,5 ±0,21	1,0±0,19
ЛПНП, ммоль/л	1,9	4,0±0,20	3,5±0,21	0,8 ±0,22	3,8±0,22	2,8±0,23	2,0±0,23

Примечания: ОХ – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

Таблица 3. Показатели системы гемостаза у больных с разной степенью тяжести ишемического инсульта

ПАЦИЕНТЫ							
ПОКАЗАТЕЛЬ	КОНТРОЛЬ	ТЯЖЕЛЫЙ ИНСУЛЬТ			СРЕДНЕТЯЖЕЛЫЙ ИНСУЛЬТ		
		1-е сутки	5-е сутки	21-е сутки	1-е сутки	5-е сутки	21-е сутки
ПТИ, %	87±0,23	113±0,14	107 ± 0,20	97±0,21	108 ± 0,19	98 ±0,25	90±0,24
Фибриноген, г/л	3±0,17	4,9±0,17	4,0 ± 0,21	3,5±0,22	4,3 ±0,19	3,8 ± 0,23	3,0±0,25
АЧТВ, с	33±0,38	20±0,19	27 ± 0,23	33±0,24	25 ±0,21	30 ± 0,25	35±0,19
РФМК, мг/100 мл плазмы	2,7±0,46	4,9±0,23	3,8±0,25	3,3±0,23	4,1±0,26	3,3±0,28	2,9±0,21
МНО	2,5 ±0,35	3,8±0,19	3,5±0,23	3,0±0,24	3,3±0,21	3,0±0,25	2,8±0,22

Примечания: ПТИ – протромбиновый индекс; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; МНО – международное нормализованное отношение.

самообслуживанию. У больных 2-й группы, получавших большие дозы препарата в течение 21 дня, это было достоверно ($p < 0,01$) более выраженно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что включение препарата Мексидол® в комплексную терапию больных с ОНМК по ишемическому типу в острейшем и остром периодах заболевания является патогенетически обоснованным и проявляется улучшением неврологического статуса, снижением активности системы гемостаза, гиполипидемическим эффектом вплоть до достижения уровня физиологических значений к моменту завершению стационарного лечения. При этом имеют значение доза, кратность и длительность приема препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верещагин Н.В., Пирадов М.А., Суслина З.А. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики: краткое руководство для врачей. М., 2002. 206 с.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. Первичная нейропротекция. Журнал неврологии и психиатрии. Приложение 5 (Инсульт). 2002. № 1. С. 3–16.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. 11. Вторичная нейропротекция. Журнал неврологии и психиатрии. Приложение 6 (Инсульт). 2002. № 2. С. 3–18.
4. Гусев Е.И. Проблема инсульта в России. Журнал неврологии и психиатрии. 2003. № 9. С. 3–5.
5. Одинак М.И., Вознюк И.А., Янишевский С.Н. Ишемия мозга. Нейропротективная терапия: дифференцированный подход. СПб: ВМедА, 2002. С. 76.
6. Путилина М.В. Современные представления о ноотропных препаратах. Лечащий врач. 2006. № 5. С. 9–14
7. Суслина З.А., Смирнова И. Н., Танашян М.М. и соавт. Мексидол®: возможности влияния на реологические свойства крови и мозговую перфузию у больных с цереброваскулярными заболеваниями. Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека: сб. тр. Смоленск, 2001. С. 203–204.
8. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. М: МЕДпресс-информ, 2009. 352 с.

ДИНАМИКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В СИСТЕМЕ ЗАДНЕЙ ЦИРКУЛЯЦИИ НА ФОНЕ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ®

С.К. ПЕРМИНОВА
ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7», г. Казань

Цель исследования – оценить клиническую эффективность внутривенной формы препарата Мексидол® при добавлении в комплексную терапию ишемического инсульта (ИИ).

Материал и методы. В исследование были включены 64 пациента в возрасте от 54 до 82 лет у пациентов с диагнозом «ишемический инсульт в системе задней циркуляции». Для оценки клинической эффективности Мексидола® (по 200 мг 2 раза/сут внутривенно капельно в 200 мл 0,9% изотонического раствора) при госпитализации и на 10-й день заболевания исследовалась степень нарушений неврологических функций (шкала NIHSS), а также когнитивных функций (шкала MMSE) и функционального состояния (шкала Бартела).

Результаты. На фоне применения препарата Мексидол® отмечена тенденция к уменьшению неврологического дефицита по шкале NIHSS, повышение доли пациентов с отсутствием симптомов нарушения жизнедеятельности по шкале Ренкин и с максимальным количеством баллов по шкале Бартела, соответствующим полной независимости. Выявлено значительное уменьшение числа пациентов с такими головной болью, головокружением, шумом в ушах, неустойчивостью при ходьбе.

Заключение. У пациентов с ИИ в системе задней циркуляции отмечается регресс неврологического дефицита на фоне внутривенного применения Мексидола® в составе комплексной терапии, происходит коррекция тревожных, депрессивных эпизодов. При этом для препарата Мексидол® характерна хорошая переносимость.

Ключевые слова: ишемический инсульт, система задней циркуляции, Мексидол®.

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) на сегодня остаются одной из самых животрепещущих проблем мировой современной медицины. Ишемические инсульты (ИИ) в системе задней циркуляции составляют, по разным данным, от 5–10 до 25% случаев всех ИИ. При этом медиками было установлено, что практически 80% всех возникающих инсульт-патологий имеют ишемический характер или природу возникновения. И, хотя не более чем порядка 30% инсульт-состояний оказываются локализованными в так называемом вертебробазилярном бассейне, развитие летального исхода после таковых практически втрое выше, чем после более частых инсульт-патологий с локализацией очага поражения мозговых тканей в каротидном бассейне. Клинические проявления ИИ в вертебробазилярном бассейне зависят от множества факторов, и их диагностика нередко затруднительна в связи с атипичной картиной и редкостью классических симптомов. В связи с этим представляется важным оптимизация лечебной тактики в остром периоде заболевания.

Выделяют два основных направления патогенетической терапии ишемического инсульта:

- реперфузия – воздействие на 1-й этап каскада;
- нейропротекторная терапия – воздействие на 2–8-й этапы.

Патогенез повреждения церебральных структур при сосудистых ишемических поражениях головного мозга обусловлен снижением уровня содержания кислорода в артериальной крови и токсическим воздействием интермедиаторов недоокисленного кислорода (оксидант-

ным стрессом). Мексидол® уменьшает активацию перекисного окисления липидов, проникает через гематоэнцефалический барьер. Антиоксидантная и антигипоксическая активность препарата Мексидол® способствует одновременному включению нескольких защитных механизмов в организме при гипоксии и тем самым повышает эффективность его действия. Были получены данные, что высокое содержание антиоксидантов в плазме крови свидетельствует о более низком риске церебрального инсульта, однако исследования дополнительного приема антиоксидантов не показали обнадеживающих результатов.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность внутривенной формы препарата Мексидол® у пациентов с ИИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 64 пациента (28 мужчин и 36 женщин) в возрасте от 54 до 82 лет (средний возраст 72,5±7,9 лет) с диагнозом «ишемический инсульт в системе задней циркуляции». Диагноз ставился на основании жалоб, анамнеза, неврологического статуса, данных нейровизуализационного обследования.

Пациенты из обследуемой группы поступали через 6–24 ч от инсульта. У 11 из них был диагностирован инсульт кардиоэмболического типа, у 30 – лакунарный тип инсульта, у 23 – атеротромботический тип. В обследуемой группе 8 пациентов имели сахарный диабет (СД) в стадии субкомпенсации, артериальной гипертензий (АГ) страдали 57 больных, 12 пациентов имели ИБС. У 10 больных отмечался повторный инсульт. При поступлении 4 пациента имели тревогу (по данным шкалы Тейлора), у двух отмечались депрессивные эпизоды (по данным шкалы Гамильтона для оценки депрессии), трое имели психомоторное возбуждение.

Всем пациентам проводилось стандартное обследование, которое включало исследование соматического статуса, стандартные клинико-биохимические исследования, осмотр глазного дна, электрокардиограмму (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), оценку неврологического статуса по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), когнитивных функций по шкале MMSE (Mini mantal State Examnation), функционального состояния (по шкале Бартела). Для оценки постинсультной инвалидности использовалась модифицированная шкала Ренкин, рентгенография органов грудной клетки, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, ультразвуковая допплерография магистральных сосудов головы в экстракраниальном отделе. В исследование не были включены больные в коматозном состоянии, неконтролируемым СД, онкологическими заболеваниями любой локализации, интракраниальными кровотечениями.

Обследуемой группе пациентов был назначен препарат Мексидол® в дозе 200 мг 2 раза/сут внутривенно капельно в 200 мл 0,9% изотонического раствора в течение 10–15 дней на фоне применения магния сульфата, антиагрегантов, гипотензивных, гипохолестеринемических и при необходимости других сердечных препаратов. Для оценки клинической эффективности Мексидола® при госпитализации и на 10-й день заболевания исследовалась степень нарушений неврологических функций (шкала NIHSS), а также когнитивных функций (шкала MMSE) и функционального состояния (шкала Бартела).

Статистическая обработка осуществлялась посредством статистического пакета SPSS 12.0 for Windows, использовался t-критерий Стьюдента для оценки межгрупповых различий по уровню признака.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При поступлении пациенты имели следующие жалобы: 23 – головные боли, 49 – головокружение, 5 – шум в ушах, 61 – снижение памяти, 45 – неустойчивость при ходьбе, из них 5 пациентов имели жалобы на невозможность передвигаться самостоятельно. Динамика указанных жалоб представлена в *табл. 1.*

При поступлении выявлены жалобы на снижение памяти у 61 пациента, что составило 95,3%

Таблица 1. Динамика жалоб обследуемой группы пациентов

ЖАЛОБЫ	КОЛИЧЕСТВО ПАЦИЕНТОВ (АБС/%)	
	ДО ЛЕЧЕНИЯ	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ
Головная боль	23 (35,9)	2 (3,1)
Головокружение	49 (76,6)	12 (18,7)
Шум в ушах	5 (7,8)	3 (4,7)
Неустойчивость при ходьбе (падения)	40 (62,5) 5 (7,8)	12 (18,8) 0
Снижение памяти	61 (95,3)	54 (84,3)

Таблица 2. Динамика изменения неврологического статуса в исследуемой группе до и после лечения по шкале NIHSS

ПОКАЗАТЕЛЬ	БАЛЛЫ	
	ДО ЛЕЧЕНИЯ	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ
Уровень сознания	0	0
Ответы на вопросы	6	0
Реакция на команды	2	0
Парез взора	6	4
Поля зрения	4	4
Парез мимической мускулатуры	14	5
Двигательная функция руки	8	6
Двигательная функция ноги	6	5
Чувствительность	6	1
Атаксия	9	3
Афазия	0	0
Дизартрия	14	6
Агнозия	5	1

в исследуемой группе. Отмечено уменьшение жалоб на головные боли: до лечения 35,9% пациентов, после лечения 3,1%. Неустойчивость при ходьбе имели 62,5% пациентов и падения при ходьбе – 7,8%, которые уменьшились после лечения: неустойчивость при ходьбе сохранялась только у 18,7% пациентов.

Когнитивные функции исследовались по шкале MMSE и составили 20,9±5,4 баллов.

Тяжесть инсульта оценивалась по шкале NIHSS до и после лечения. Данные представлены в *табл. 2.*

Данные шкалы NIHSS до лечения составили 6,6±4,1 баллов, после лечения – 2,9±2,3 ($p < 0{,}001$).

У 9 пациентов был отмечен регресс неврологического дефицита, который проявлялся наличием атаксии и дизартрии у 1 больного (1,5%), нарушением чувствительности у 2 больных (3,1%), дизартрией у 5 больных (7,8%), что подтверждено результатами по шкале NIHSS.

Данные шкал Ренкин и Бартела представлены на *рис. 1 и 2.*

Модифицированная шкала Ренкин выявила отсутствие нарушения функций, инвалидности и зависимости у 14% пациентов после лечения. 76,6% больных после лечения были способны к самообслуживанию без какой-либо физической или вербальной помощи по данным шкалы Бартела.

В исследуемой группе пациентов применялась комплексная терапевтическая коррекция: флуоксетин в дозе 20 мг утром перорально при эпизодах депрессии у 2 пациентов, психологическая коррекция у 4 пациентов с эпизодами тревоги и у 3 пациентов при психомоторном возбуждении.

Рис. 1. Сравнительные данные показателей по шкале Ренкин до и после лечения (%)

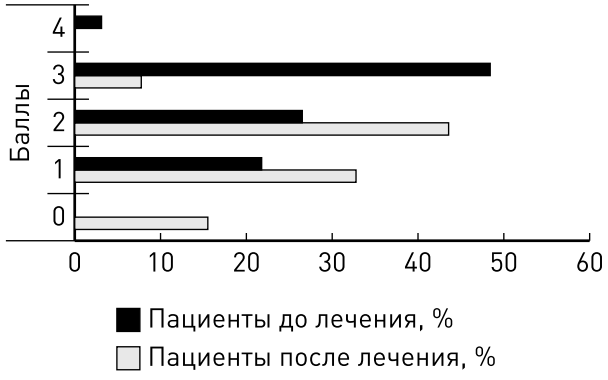


Рис. 2. Сравнительные данные показателей по шкале Бартела до и после лечения (%)

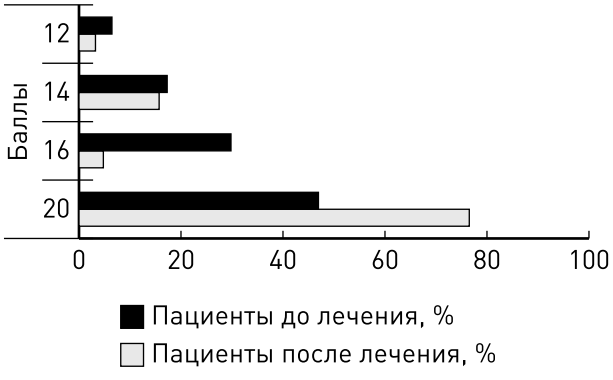


Таблица 3. Динамика состояния пациентов с тревогой, депрессией, психомоторным возбуждением в исследуемой группе до и после комплексной терапевтической коррекции

СИМПТОМЫ	M± σ	КОЛИЧЕСТВО ПАЦИЕНТОВ (АБС/%)	
		ДО ЛЕЧЕНИЯ	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ
Тревога	11,0±4,5	4 (6,2)	0
Депрессия	11,5±2,1	2 (3,1)	0
Психомоторное возбуждение		3 (4,7)	0

Данные динамики состояния пациентов, отмеченные во время исследования, приведены в *табл. 3.*

У пациентов с тревогой по шкале тревоги Тейлора количество баллов составило 11,0±4,5, что соответствует среднему уровню с тенденцией к низкой тревожности, пациенты с эпизодами депрессии имели по шкале Гамильтона для оценки депрессии 11,5±2,1, что соответствует легкому депрессивному расстройству.

Во время проведенного лечения отмечалась хорошая переносимость препарата Мексидол и отсутствовали побочные эффекты.

Таким образом, в исследовании выявлена эффективность препарата Мексидол® при раннем начале лечения ИИ в системе задней циркуляции. Жалобы пациентов на головные боли до терапии составили 35,9%, после терапии – 3,1%, на неустойчивость при ходьбе – 62,5% до лечения и 18,8% – после. В то же время снижение памяти, выявленное в начале лечения у 95,3% пациентов, после терапии сохранялось у 84,3% больных.

Отмечена тенденция к уменьшению неврологического дефицита (по шкале NIHSS): до лечения 6,6±4,1, после – 2,9±2,3 баллов. У пациентов выявлены атаксия, нарушение чувствительности, дизартрия, агнозия, которые лучше поддаются терапевтической коррекции (по шкале NIHSS).

14,0% пациентов имели регресс неврологического дефицита, который оценивался по шкале NIHSS с подтверждением данных шкалами Ренкин и Бартела, что говорит о наличии малого инсульта.

Улучшение степени нарушения жизнедеятельности показаны при помощи шкалы Ренкин: отсутствие симптомов до лечения имели 0% пациентов, после лечения – 14,0%. Результаты терапии пациентов с инсультом исследованы с применением шкалы Бартела: максимальное количество баллов, соответствующее полной независимости, отмечалось до лечения у 46,9% пациентов, после – у 76,6%.

Выявленные эпизоды тревоги (6,2% пациентов), психомоторного возбуждения (4,7%), депрессивные эпизоды (3,1%) также регрессировали на фоне применения Мексидола® в составе комплексной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У пациентов с ИИ в системе задней циркуляции отмечался регресс неврологического дефицита на фоне приема мексидола.
2. Выявлена коррекция тревожных, депрессивных эпизодов, а также состояния психомоторного возбуждения при применении препарата Мексидол® в составе комплексной терапии.
3. Во время лечения препаратом Мексидол® отмечалась хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов у обследованной группы пациентов.
4. В проведенном исследовании выявлено, что такие неврологические функции, как атаксия, нарушение чувствительности, дизартрия, агнозия, лучше поддаются терапевтической коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новикова А.Б., Шарафутдинова А.Р., Шарапова К.М. Применение мексидола в остром периоде ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113. № 9. С. 83.
2. Rasmond W., Flegal K., Friday G. et al. Heart disease and stroke statistic-2007. Update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2007; 115: 69–171.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М., 2001. 328 с.
4. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. М.: Мед-пресс-информ, 2009. 352 с.
5. Шулькин А.В., Якушева Е.Н., Черных И.В. Распределение мексидола в структурах головного мозга, его клеточных элементах и субклеточных фракциях. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2014. Т. 114. № 8. С. 72.

6. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарниссов Я.Р.и соавт. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности Мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. Инсульт. 2006. Т. 106. № 18. С. 47–54.
7. Eichholzer M., Stahelin H.B., Gey K.F. Inverse correlation between essential antioxidants in plasma and subsequent risk to develop cancer, ischemic heart disease and stroke respectively: 12-year follow-up of the Prospective Basel Study. EXS. 1992; 62: 398–410.
8. Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 536 с.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В ЛЕЧЕНИИ СОТРЯСЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

С.А. ПЕРШИНА
ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Томской области», г. Томск

В статье освещен 4-летний опыт применения препарата Мексидол® (раствора для внутривенного введения) в комплексной терапии сотрясений головного мозга. На фоне проводимой терапии препаратом Мексидол® у пациентов уже на 3-4-е сутки отмечается уменьшение головных болей и головокружений, значительный регресс вегетативных нарушений, нормализация сна. Подавляющее число больных, получавших этот препарат в составе комплексного лечения сотрясений головного мозга, через 15 сут возвращалось к обычному образу жизни с привычными нагрузками.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, сотрясение головного мозга, Мексидол®.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) – одна из наиболее актуальных проблем неврологии и нейрохирургии: она относится к наиболее распространенным видам повреждений и составляет до 50% от всех видов травм. Смертность от ЧМТ составляет около 1% от всеобщей смертности и является самой частой причиной смерти в молодом и среднем возрасте. Безусловно, росту этих показателей способствуют урбанизация населения, стремительное развитие технического прогресса и, как следствие, растущий ритм жизни.

В клинической практике ЧМТ прежде всего разделяются на открытые и закрытые повреждения. Первые сопровождаются повреждением кожного покрова и апоневроза. Также выделяют проникающие травмы, при которых повреждена твердая мозговая оболочка. Кроме того, к проникающей травме относится отоликворея в результате перелома костей основания черепа. При закрытой ЧМТ апоневроз не затронут, хотя кожа может быть повреждена.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЧМТ

ЧМТ делятся на следующие группы:

- сотрясение головного мозга (СГМ) – легкий вид ЧМТ, характеризующийся развитием общемозговых неврологических симптомов и нестойких быстропроходящих очаговых симптомов поражения нервной системы;
- сдавление головного мозга (гематомой, инородным телом, воздухом, очагом ушиба);
- ушиб головного мозга легкой, средней и тяжелой степени;
- диффузное аксональное повреждение;
- субарахноидальное кровоизлияние.

Бывают различные сочетания видов ЧМТ: ушиб и сдавление гематомой, ушиб и субарахноидальное кровоизлияние, диффузное аксональное повреждение и ушиб, ушиб головного мозга со сдавлением гематомой и субарахноидальным кровоизлиянием.

Стоит отметить, что на долю легкой формы ЧМТ приходится от 60 до 80% случаев. Так, количество случаев СГМ в России в год достигает 350–400 тыс. человек. Тем не менее именно диагностика легкой ЧМТ для врача сопряжена со многими трудностями, которые обусловлены скудностью, неспецифичностью и нестойкостью клинических проявлений и объективных данных.

Прежние представления о том, что СГМ – самая легкая обратимая форма закрытой ЧМТ, предполагающая отсутствие морфологических изменений в мозге, в настоящее время подвергаются сомнению. Исследования последних десятилетий с использованием современного оборудования указывают на значительные микроструктурные и биохимические изменения, главным образом в аксонах нервных клеток в остром периоде СГМ. Это позволило отнести СГМ к легким диффузным аксональным повреждениям.

ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ СОТРЯСЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Сотрясение мозга может произойти в результате ударов, ушибов (очаговое) и резких движений (диффузное): замедлений и/или ускорений ротации головы, например, при падении.

За длительный период развития медицинской науки выдвигались различные теории возникновения СГМ, среди которых и вибрационно-молекулярная (1774) и вазомоторная теория Рикера (1877), и гидродинамическая тео-

рия Дюре (1878). Согласно ротационной теории Бергмана (1880), повреждения при сотрясении головного мозга в основном концентрируются на границе ствола и полушарий мозга с микросмещением слоев клеток относительно друг друга в момент травмы. И.П. Павлов отмечал возникновение запредельного торможения в структурах мозга в ответ на травматическое раздражение. Имеет место и теория кавитационного поражения и деформации, предложенная В.Л. Поповым в 1988 г.

На данном этапе развития научных знаний ученые сходятся во мнении, что при СГМ страдают все отделы мозга с нарушением интеграционной функции ЦНС. Это вызывает расстройства регуляторной деятельности мозга на уровне клеточных мембран и синаптического аппарата, что приводит к нарушению саморегуляции прежде всего обменных процессов в тканях мозга, повреждению органелл нейроцитов и нарушению целостности биологически активных макромолекул на субклеточном уровне (белков, нуклеиновых кислот и т.п.). Также изменяются физико-химические свойства мозгового вещества, коллоидного равновесия клеточных белков в результате внезапного кратковременного повышения внутричерепного давления в момент травмы.

Таким образом, хотя структурных изменений при нейровизуализации у пациентов с СГМ не обнаружено, более тонкие нарушения на функциональном и обменном уровне, безусловно, имеют место быть и проявляются различными функциональными нарушениями со стороны нервной системы и общемозговой неврологической симптоматикой.

Основными механизмами патологии при любых критических состояниях, в том числе при ЧМТ, служат свободно-радикальные процессы и изменения свойств биомембран клеток. При этом главная патологическая роль свободных радикалов заключается в том, что они активно взаимодействуют с молекулами, формирующими нейрональные и внутриклеточные мембраны с развитием митохондриальной дисфункции. Именно этот аспект патологического процесса делает оправданным использование антигипоксантов и антиоксидантов в лечении пациентов со СГМ. Разработано, изучено в эксперименте и изучается в настоящее время большое число препаратов с антигипоксантными свойствами. Между тем в реальной клинической практике используются лишь некоторые из них.

Наибольший интерес в настоящее время представляет отечественный препарат из группы синтетических антигипоксантов Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат). Являясь производной оксипиридинов и сукцинатом, Мексидол® обладает множеством положительных эффектов: активируя обменные процессы в тканях, в том числе ЦНС, он входит в состав ферментов декарбоксилирования, участвует в обмене триптофана, метионина, цистеина, глутаминовой кислоты и др.

Согласно имеющимся данным, Мексидол® является антиоксидантом, ингибитором свободных радикалов, мембранопротектором, который уменьшает активацию перекисного окисления липидов и повышает активность физиологической антиоксидантной системы в целом. Также этот препарат рассматривается как антигипоксант прямого энергизирующего действия, активирующий энергосинтезирующие функции митохондрий и улучшающий энергетический объем в клетке. Мексидол® обладает гиполипидемическим эффектом, уменьшая уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, выраженным мембраностабилизирующим действием, оказывает модулирующее влияние на мембраносвязанные ферменты, ионные каналы-транспортеры нейромедиаторов, рецепторные комплексы, в том числе бензодиазепиновые, ГАМК и ацетилхолиновые, улучшает синаптическую передачу и, следовательно, взаимосвязь структур мозга. Препарат улучшает и стабилизирует мозговой метаболизм и кровоснабжение головного мозга.

ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® ПРИ СОТРЯСЕНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Профессиональные обязанности наших пациентов сопряжены с высоким риском травматизма, и этим объясняется большой процент СГМ в диспансерной группе наблюдения. При первичном обращении по поводу травмы ЧМТ обязательным является осмотр нейрохирурга в первые сутки, проведение компьютерной томографии (КТ) головного мозга для уточнения диагноза (исключение более тяжелых повреждений) и коррекции тактики ведения пациента. При необходимости госпитализации лечение осуществляется в условиях стационара и последующим амбулаторным долечиванием. Диспансерный учет осуществляется в течение года. В *табл.* приведено количество наблюдаемых пациентов с СГМ за период 2012–2015 гг. Из нее видно, что в среднем под наблюдением ежегодно находится около 100 человек.

В остром периоде СГМ рекомендуется симптоматическая терапия, направленная на коррекцию отдельных симптомов заболевания. Однако подобная терапевтическая тактика не всегда приводит к быстрому положительному результату. Нами накоплен большой опыт применения препарата Мексидол® в лечении СГМ на протяжении последних 4 лет. В период с 2012 по 2015 г. все пациенты, обратившиеся с диагнозом

«сотрясение головного мозга», получали ежедневно в остром периоде Мексидол® по 4,0 мл внутримышечно № 10 с последующим переходом на таблетированный прием в течение 25 дней в дозе 375–500 мг в сутки. Кроме того, больные получали Диакарб (ацетазоламид) по схеме 3:1 до 2 нед. При выраженном головокружении к курсу добавлялся Бетагистин (бетагистин) по 24 мг 2 раза в сутки. По необходимости в рамках усиления церебропротекции использовался Кортексин в дозировке 10 мг в сутки внутримышечно в течение 10 дней. Хотелось бы отметить, что около 80% наших пациентов не нуждались в усилении терапии сосудистыми препаратами.

На фоне проводимой терапии препаратом Мексидол® улучшение состояния наступало уже на 3–4-е сутки: уменьшались головные боли и головокружение, значительно регрессировали вегетативные нарушения, нормализовался сон. Переносимость Мексидола®, по нашим данным, была хорошей.

Подавляющее число наших больных через 15 сут смогло вернуться к обычному образу жизни с привычными нагрузками. Средняя продолжительность случая нетрудоспособности в наблюдаемой группе больных составила 14 дней.

Далее наши пациенты находились на диспансерном учете 1 год с периодичностью осмотра 2 раза за год. У них проводился контроль состояния глазного дна. Все наблюдаемые нами лица сняты с учета с выздоровлением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов наблюдения диспансерной группы пациентов, перенесших СГМ, позволяет оценить полученный нами опыт применения препарат Мексидол® в течение 4 лет как положительный. Данный опыт позволяет нам в дальнейшем использовать Мексидол® в комплексном лечении пациентов с СГМ как эффективное и безопасное средство.

Таблица. Диспансерная группа пациентов, перенесших сотрясение головного мозга за 2012–2015 гг. (абсолютные значения)

	СОСТОЯЛО					СНЯТО					ВЗЯТО					СОСТОИТ				
	АТТ	УИН	МЧС	ВЧ	ВСЕГО	АТТ	УИН	МЧС	ВЧ	ВСЕГО	АТТ	УИН	МЧС	ВЧ	ВСЕГО	АТТ	УИН	МЧС	ВЧ	ВСЕГО
2012																				
1 квартал	56	26	20	2	104	15	7	9	-	31	8	4	5	-	17	49	23	16	2	90
2 квартал	49	23	16	2	90	5		2	-	7	4	1	2	-	7	48	24	16	2	90
3 квартал	48	24	16	2	90	4	5	1	-	10	4	5	1	-	10	48	24	16	2	90
4 квартал	48	24	16	2	90	1	-	-	-	1	1	-	-	-	1	57	32	24	2	115
Год	57	32	24	2	115	25	12	12	-	49	17	10	8	-	35	49	30	20	2	101
2013																				
1 квартал	49	30	20	2	101	12	11	9	-	32	14	5	2	-	21	51	24	13	2	90
2 квартал	51	24	13	2	90	0	5	5	-	10	3	10	5	-	18	54	29	13	2	98
3 квартал	54	29	13	2	98	1	2	1	-	4	5	6	7	-	18	58	33	19	2	112
4 квартал	58	33	19	2	112	5	6	6	1	18	3	2	5	-	10	56	29	18	1	104
Год	49	30	20	2	101	18	24	21	1	64	25	23	19	-	67	56	29	18	1	104
2014																				
1 квартал	56	29	18	1	104	11	4	1	-	16	8	6	1	-	15	53	31	18	1	103
2 квартал	53	31	18	1	103	6	1	1	-	8	4	4	2	-	10	51	34	19	1	105
3 квартал	51	34	19	1	105	2	3	-	-	5	6	3	4	-	13	55	34	23	1	113
4 квартал	55	34	23	1	113	4	8	2	-	14	5	3	3	-	11	56	29	24	1	110
Год	56	29	24	1	110	23	16	4	-	43	23	16	10	-	49	51	43	35	1	130
2015																				
1 квартал	51	43	35	1	130	3	2	2	-	7	4	2	3	-	9	52	45	36	1	134
2 квартал	52	45	36	1	134	14	7	10	1	32	3	3	1	-	7	41	41	27	-	109
3 квартал	41	41	27	-	109	-	3	-	-	3	2	5	1	-	8	43	29	21	-	93
4 квартал	43	29	21	-	93	4	8	2	-	14	2	2	2	-	6	41	23	21	-	85
Год	53	27	18	1	99	23	16	4	-	43	11	12	7	-	30	41	23	21	-	85

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев Д.Б., Слюсарь Н.Н., Яковлев Н.А. Некоторые метаболические и иммунологические механизмы формирования посткоммоционного синдрома и пути их коррекции: тез. докл. VIII Всерос. съезд неврологов. Казань, 2001. 418 с.
2. Бородулин В. И. Справочник по неотложной медицинской помощи. М.: Оникс, 2007. 560 с.
3. Воскресенская О.Н. Сотрясение головного мозга: клиника, диагностика, лечение: автореф. дис... д-р мед. наук. М., 2005. 291 с.
4. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Бурд Г.С. Неврология и нейрохирургия: учебник. М.: Медицина, 2000. 656 с.
5. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Гехт А.Б. Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия. Под ред. Гусева Е.И., Коновалова А.Н., Гехт А.Б. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 368 с.
6. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. Неврология и нейрохирургия: учебник в 2 т. Т. 2. Под ред. Коновалова А.Н., Козлова А.В. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 420 с.
7. Захарова Н.Е., Корниенко В.Н., Потапов А.А., Пронин И.Н., Кравчук А.Д., Фадеева Л.М., Гаврилов А.Г., Ошоров А.В., Такуш С.В. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в оценке проводящих путей головного мозга при диффузном аксональном повреждении: науч. ст. Вестник рентгенологии и радиологии. М.: Лучевая диагностика, 2009. 12–22 с.
8. Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Острый период черепно-мозговой травмы: хирургия, анестезия, интенсивная терапия, клинические формы: рук-во в 2 т. Т. 2. Под ред. РАМН Коновалова А.Н., Лихтермана Л.Б., Потапова А.А. М.: Антидор; ИД «Энциклопедия «Интернешнл», 2001. 676 с.
9. Копьев О.В. Ультраструктурный и ультрацитохимический анализ экспериментального сотрясения мозга: автореф. дис... д-ра мед. наук. К., 1988. 46 с.
10. Лихтерман Л.Б. Сотрясение головного мозга. Нейрохирургия. М., 2002. № 2. 4–8 с.
11. Лихтерман Л.Б. Сотрясение головного мозга: тактика лечения и исходы. Под ред. Л.Б. Лихтерман, А.Д. Кравчук, М.М. Филатова. М., 2008. 158 с.
12. Мидори И.М. Характеристика черепно-мозговой травмы в городском нейрохирургическом стационаре (г. Новороссийск). Мидори И.М., Берснев В.П., Рябуха Н.П. Поленовские чтения: тез. Всерос. науч.-практ. конф. СПб., 2009. 57–58 с.
13. Назаров И.П. Анестезиология и реаниматология: учеб. Пособие. Красноярск: Издательские проекты, 2007. 495 с.
14. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия: учеб. литер. в 2 т. Т. 2. Ч. 1. М.: Медицина, 2001. 736 с.
15. Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Касумова С.Ю., Чабулов А., Гайтур Э.И. Диффузное аксональное повреждение головного мозга. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме: рук-во в 2 т. Т. 2. М.: Антидор, 2001. 426–450 с.
16. Стародубцев А.А., Стародубцев А.И., Вышлова И.А. Посттравматический астенический синдром: науч. ст. Вестник Российской военно-медицинской академии. СПб., 2009. 272 с.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В ТЕРАПИИ АСТЕНОНЕВРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Т.Ю. ПИКУЛИНА
МБУЗ «Городская клиническая поликлиника № 5», офис врачей общей практики, г. Челябинск

Цель исследования – оценить возможность избежания полипрагмазиии при лечении астеноневротического синдрома препаратами Мексидол® и Адаптол.

Материал и методы. 12 пациентов были условно разделены на две группы: первая группа в течение 2 мес получала терапию препаратом Адаптол, вторая в течение того же срока – препаратом Мексидол®.

Результаты. В обеих группах удалось избежать полипрагмазии, состояние было купировано с использованием одного препарата. При этом терапия Мексидолом® оказалась значительно доступнее по цене, чем терапия Адаптолом.

Заключение. Прием Мексидола® обеспечивает коррекцию симптомов астеноневротического синдрома уже на 14-е сутки монотерапии, позволяет избежать сочетания нескольких препаратов у пациентов с разнообразными жалобами. При этом терапия Мексидолом® может считаться оправданной с фармакоэкономической точки зрения.

Ключевые слова: астеноневротический синдром, фармакоэкономика, Адаптол, Мексидол®.

Астеноневротический синдром все чаще поражает пациентов молодого возраста, что связано с малоподвижным образом жизни, избыточным использованием гаджетов, нахождением в статической неудобной позе за компьютером, преобладанием негативной информации, повышенной психоэмоциональной нагрузкой на учебе и работе. К врачу общей практики такие пациенты обращаются, предъявляя многочисленные жалобы на плохое самочувствие, утомляемость, упадок сил, нарушение сна, головокружение, диспепсию, парестезии, головные боли, боли в области сердца и другие жалобы, которые, однако, не находят объективного подтверждения. При проведении специализированных тестов на наличие когнитивных расстройств выявляется нарушение сосредоточения, а не истинный когнитивный дефицит.

Учитывая разнообразие жалоб пациентов, им приходится назначать от 2 до 4 различных лекарственных средств, что для молодых людей можно считать избыточным количеством.

Цель исследования – оценить возможность избежания полипрагмазиии при монотерапии астеноневротического синдрома препаратами мультимодального действия Мексидол® и Адаптол.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 12 пациентов с диагнозом «астеноневротическое расстройство» в возрасте 18–35 лет (средний возраст 24,3±2,1 год). Они предъявляли жалобы на утомляемость, упадок сил, головную боль, боли в сердце, головокружение, диспептические расстройства при отсутствии объективного подтверждения структурной патологии.

Участники исследования были условно разделены на две группы по 6 человек, которые наблюдались амбулаторно. Первая группа получала терапию препаратом Адаптол (по 2 таб. 3 раза/сут в течение 2 мес), вторая – Мексидол® (по 2 таб. 3 раза/сут в течение 2 мес). На 14-е сутки терапии оценивалось субъективное состояние пациентов. Также проводилось сравнение используемых схем терапии в обеих группах по фармакоэкономическому показателю.

Для расчетов использовалась средняя арифметическая и отклонение от нее. Достоверность

Таблица. Фармакоэкономика* схем терапии астеноневротического синдрома препаратами Адаптол и Мексидол®

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ	ПЕРВАЯ ГРУППА (АДАПТОЛ)	ВТОРАЯ ГРУППА (МЕКСИДОЛ®)
Стоимость упаковки, руб.	№ 20 – 699 руб.	№ 50 – 436 руб.
Количество упаковок на курс	18	7
Стоимость курса на 2 мес, руб.	12 582	3052
Средняя стоимость за день, руб.	209,7	50,9

Примечание: *Цены взяты с сайта АС «ОАС» от 29.08 2017.

расхождения оценивалась с помощью парного критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В обеих группах пациентов была достигнута коррекция патологического состояния при оценке на 14-е сутки терапии. Субъективно пациенты оценивали свое состояние как удовлетворительное, жалоб не предъявляли.

Сравнительная стоимость 2-месячного курса фармакотерапии в обеих группах исследования приведена в *табл*.

Таким образом, стоимость курса терапии препаратом Мексидол® была в 4 раза более экономически доступна для пациентов, чем стоимость терапии Адаптолом. В обеих группах удалось избежать полипрагмазии, состояние было купировано с использованием одного препарата.

Главным результатом исследования можно считать выявленный положительный эффект монотерапии как Мексидолом®, так и Адаптолом на пациентов с астеноневротическим синдромом. Положительные результаты были получены уже на 14-е сутки терапии, что согласуется с работами других авторов, в которых рассматривается мультимодальное действие Мексидола®. При этом терапия Мексидолом® была значительно доступнее для пациентов, чем терапия Адаптолом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Применение препарата Мексидол® в монотерапии астеноневротического синдрома приводит к устранению симптоматики при оценке состояния пациентов на 14-е сутки терапии.
2. Применение Мексидола® позволяет избежать полипрагмазии у пациентов с многочисленными разнообразными жалобами на фоне астеноневротического синдрома.
3. Применение Мексидола в терапии астеноневротического синдрома является фармакоэкономически оправданным, так как снижает стоимость терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дж. Мерта. Справочник врача общей практики. М.: Практика, 1998.
2. Медведева Л.А. Использование Мексидола в лечении астенических расстройств. https://medi.ru/info/7223.
3. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Фармакоэкономика. Учебное пособие. Феникс, 2017.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАННЕЙ РЕАБИЛИТАЦИИ В РАМКАХ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С ПРЕПАРАТОМ МЕКСИДОЛ® В ВОССТАНОВЛЕНИИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ИНСУЛЬТОМ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Т.С. ПОЛТАВСКАЯ
МАУЗ «Центральная городская клиническая больница № 6» г. Екатеринбурга

Цель исследования – оценка эффективности сочетания терапии препаратом Мексидол® и существующих видов ранней реабилитации, их влияние на восстановление когнитивных функций у пациентов, перенесших инсульт.

Материал и методы. 60 пациентов с перенесенным ишемическим и геморрагическим инсультом в раннем восстановительным периоде, способные самостоятельно ходить, с геми- или монопарезом ⩽3,5 баллов проходили ЛФК-лечение разной интенсивности, а также получали терапию препаратом Мексидол® без применения других метаболических, сосудистых, ноотропных препаратов. Стандартная госпитализация составляла 14 дней, 27 человек находились на лечении 13 дней.

Результаты. У большинства пациентов, принимавших участие в групповых занятиях, а также у пациента, занимавшегося на велотренажере, на фоне проводимого лечения увеличились показатели психического статуса по шкале MMSE. При оценке эффективности реабилитации по Скандинавской шкале инсульта у всех к окончанию госпитализации отмечалась положительная динамика в пределах 10–12 баллов, улучшились результаты корректурной пробы.

Заключение. Наибольшее значение после инсульта в плане восстановления моторных функций и увеличения реабилитационного потенциала имеет ранняя реабилитация. Наиболее высокий эффект достигается при реабилитации не менее 14 дней, включающей комбинацию физических упражнений, тренировку мнестических функций и фармакотерапию препаратом Мексидол®. Лучше других подвержены корректированию такие познавательные функции, как концентрация и устойчивость внимания.

Ключевые слова: инсульт, когнитивный дефицит, ранняя реабилитация, лечебная физкультура, Мексидол®.

Согласно Национальной ассоциации инсульта, приблизительно 795 000 человек каждый год страдает от этого заболевания, из них 470 000 хоть и остаются в живых, но приобретают познавательную дисфункцию разной степени выраженности. Коэффициент смертности от инсульта значительно уменьшился в связи с повышением эффективности лечения. Приблизительно 14% населения, перенесшего инсульт, достигает полного восстановления физической функции, но у 43–78% наблюдается некоторое ухудшение познавательных функций. Именно инсульт – одна из главных причин инвалидности и ведущая причина когнитивного дефицита в России. Привести к нему способно повреждение даже 1% ткани мозга.

Познавательная дисфункция, в соответствии определением Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), охватывает все аспекты умственной активности, изучения, восприятия, принятия решения и памяти. Общее познавательное ухудшение, замеченное у пациентов, перенесших инсульт, включает снижение внимания, трудности в выполнении сложных задач, наруше-

ние способности к анализу информации и планированию, трудности в организации. Все это может уменьшить способность пациента, перенесшего инсульт, жить самостоятельно и привести к значительному снижению качества его жизни. Учитывая перегруженную и дорогостоящую медицинскую систему, важно найти способы эффективных затрат, способных служить населению.

Согласно современным протоколам и стандартам лечения, основным направлением в преодолении последствий инсульта служит реабилитация (р), нацеленная на уменьшение неврологического дефицита больных, ускорение восстановления утраченных физических и мнестических функций, помощь в социально-бытовой адаптации, улучшение качества жизни, снижение степени инвалидности.

Ранняя реабилитация позволяет значительно улучшить результаты лечения, увеличить выживаемость больных, повысить качество их жизни, сократить число инвалидизаций и повторных госпитализаций. Одним из направлений ранней реабилитации служит кинезиотерапия.

Кинезиотерапия является одной из возможных форм восстановления. Адресное исследование физической активности и его способность улучшать познавательную функцию у взрослых показали перспективность в изучении и использовании этого метода. Есть различные гипотезы относительно двигательной реабилитации и познавательных функций: сосудистые изменения, связанные с повышением мозгового кровотока, увеличение нейротрофических факторов и изменения в регулировании синтеза нейромедиатора при увеличении физической активности – вот лишь некоторые из областей исследования.

Мозговой кровоток улучшается на 30% при физической активности. Это приводит к большему притоку кислорода, транспорту глюкозы в мозг, вызывает ангиогенез и формирование новых сосудистых коллатералей. Ангиогенез служит важнейшим фактором в улучшении кровотока к мозговой ткани, особенно у пациентов, перенесших инсульт с уже скомпрометированными мозговыми сосудами

Многие исследования на животных иллюстрируют, как двигательная активность увеличивает нейротрофические факторы, участвующие в защите и изменении структуры нейронов в гиппокампе, коре и мозжечке во время развития; считается, что они помогают защитить стареющий мозг от повреждения и дегенерации. Были изучены два определенных нейротрофических фактора, выделенные из мозговой ткани: это нейротрофический фактор (BDNF), который важен для стабилизации и увеличения популяции нейронов, связанных с познавательной функцией, и инсулиноподобный фактор роста I, который вовлекается в модуляцию BDNF.

Актуальность нашего исследования связана с доказательством эффективности комбинирования фармакологической терапии и упражнений для восстановления дефицита функций мозга. Обоснование пользы такой комбинации позволит создать новые эффективные программы и схемы лечения, удобные для пациентов и их лечащих врачей.

Таким образом, для большего количества пациентов, перенесших инсульты и пытающихся жить самостоятельно, получится найти способы улучшить качество их жизни.

Целью данного исследования стала оценка эффективности комбинирования терапии препаратом Мексидол® и существующих видов ранней реабилитации, их влияние на восстановление когнитивных функций пациентов. Напомним, что Мексидол® относится к группе антигипоксантов с ноотропными, анксиолитическими, антиоксидантными свойствами. Препарат улучшает мозговой метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию, реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов, обладает гиполипидемическим действием, снижает уровень содержания общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Мексидол® улучшает энергетический обмен клетки, синаптическую передачу, активирует энергосинтезирующие функции митохондрий, влияет на содержание биогенных аминов, ингибирует свободно-радикальное окисление липидов и синтез тромбоксана А, усиливает синтез простациклина, повышает активность антиоксидантных ферментов, супероксиддисмутазы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

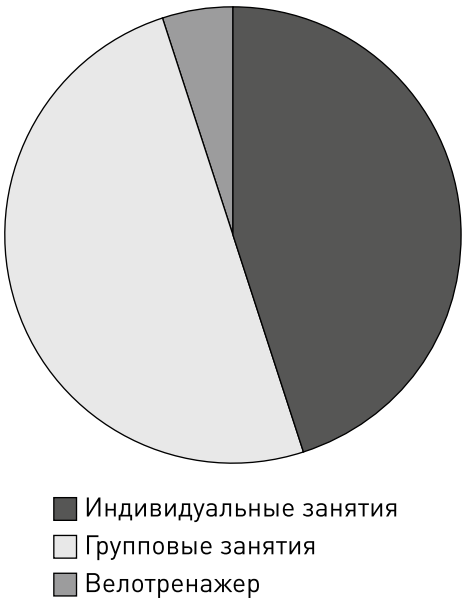
Исследование было проведено на базе отделения медицинской реабилитации МАУЗ «Центральная городская клиническая больница № 6» г. Екатеринбурга. В исследовании приняли участие 60 пациентов (29 мужчин и 31 женщина) среднего возраста 56 лет, находившихся на восстановительном лечении в период с 2016 по 2017 г. Стандартная госпитализация составляла 14 дней, 27 человек находились на лечении 13 дней. Критерием включения служили перенесенный ишемический и геморрагический инсульт, ранний восстановительный период. Также условием включения была способность пациентов самостоятельно ходить, с геми- или монопарезом не более 3,5 баллов (соответствие оценке по шкале Рэнкин 3б). К критериям исключения относились повторный инсульт в анамнезе, наличие тяжелой соматической патологии в анамнезе, отсутствие парезов, возраст более 80 лет.

В исследовании использовались оценка неврологического статуса, тесты MMSE, Скандинавская шкала инсульта, корректурная проба. Все пациенты проходили ЛФК-лечение. Из них 12 занимались упражнениями низкой интенсивности (2–3 балла по шкале Борга, дыхательная гимнастика и индивидуальные упражнения), 47 – дыхательной гимнастикой и активными групповыми упражнениями (4 балла), 1 – кардиальной нагрузкой не велотренажере (5 баллов) (*рис.*). Занятия проходили каждый день по 1,5–2 ч.

Всем пациентам проводилась терапия препаратом Мексидол® по схеме: 5,0 мл внутривенно капельно 2 раза в сутки, при этом терапия другими метаболическими, сосудистыми, ноотропными препаратами не проводилась.

Данные исследования были обработаны с помощью электронных таблиц Excel. Статистическая достоверность рассчитывалась по коэффициенту Стивенсона.

Рис. Распределение пациентов, участвовавших в исследовании, в зависимости от вида назначенной им лечебной физкультуры (ЛФК)



РЕЗУЛЬТАТЫ

При поступлении пациентам был проведен тест MMSE. Минимальный результат был 23 балла, максимальный – 2. После лечения у пациентов, проходивших лечение однократно и занимавшихся лишь пассивной гимнастикой, прироста балов не отмечалось. У 24 пациентов, принимавших участие в групповых занятиях, показатель по шкале MMSE увеличился на 1 балл, у 13 пациентов – на 2. Максимальный прирост был у пациента, занимавшегося кардиальной нагрузкой: 3 балла.

При оценке эффективности реабилитации по Скандинавской шкале инсульта у всех пациентов к окончанию госпитализации отмечалась положительная динамика в пределах 10–12 баллов. В целом улучшение неврологического статуса отмечалось на уровне +57%.

Корректурная проба приводилась у пациентов в начале и конце поступления в отделение. Результаты ее оцениваются по количеству пропущенных незачеркнутых знаков, по времени выполнения или количеству просмотренных знаков. Важным показателем служит также характеристика качества и темпа выполнения пробы, которая выражается числом проработанных строк и допущенных ошибок за каждый 60-секундный интервал работы.

Расчет показателя концентрации внимания проводился по формуле:

$$K = \frac{m}{n} \times 100\ \%,$$

где m – число букв, которые надо было вычеркнуть, n – количество ошибок (пропусков или ошибочных зачеркиваний лишних знаков).

В испытуемых группах точность корректурной пробы составила в среднем 76,7±1%. Наименьшие результаты были в группе с низкой интенсивностью занятий, с продолжительностью менее 40 мин – 70±1 %. Наибольший прирост концентрации внимания был зафиксирован в группы с высокой интенсивностью ЛФК – до 79±1%. Максимальный показатель в этой группе составил 81%.

Устойчивость внимания оценивалась по изменению скорости просмотра на протяжении всего задания. Результаты подсчитывались для каждых 60 с по формуле:

$$A = \frac{S}{t},$$

где A – темп выполнения, S – количество букв в просмотренной части корректурной таблицы, t – время выполнения.

Показатель переключаемости внимания вычислялся по формуле:

$$C = (\frac{So}{S}) \times 100,$$

где So – количество ошибочно проработанных строк, S – общее количество строк в проработанной испытуемым части таблицы.

В среднем этот показатель у пациентов составил 208±1 баллов.

Были сопоставлены данные динамики массы тела и восстановления когнитивных функций. Корреляция между колебаниями массы тела и динамикой когнитивных нарушений отсутствовала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Наибольшее значение в плане восстановления когнитивных и моторных функций, увеличения реабилитационного потенциала после инсульта имеет ранняя реабилитация.
2. Наиболее высокий эффект достигается при реабилитации не менее 14 дней, включающей комбинацию физических упражнений, тренировку мнестических функций и фармакотерапию препаратом Мексидол®.
3. Лучше других подвержены корректированию такие познавательные функции, как концентрация и устойчивость внимания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stroke 101 Fact Sheet. National Stroke Association. http://www.stroke.org/site/DocServer/STROKE 101 Fact Sheet.pdf?docID=4541. Published 2010. Accessed November 26, 2011.
2. Gordon N.F., Gulanick M., Costa F. et al. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors. Circulation. 2004: 109: 2031–41.
3. Stroke and Cognitive Impairment. Medical Care Cooperation. http://www.mccare.com/pdf/support/article/Stroke Cognitive Impairment.pdf. Accessed November 26, 2011.
4. Stoke. American Speech-Language-Hearing Association. http://www.asha.org/public/speech/disorders/stroke.htm. Accessed November 26, 2011.
5. Rand D., Eng J.J., Liu-Ambrose T., Tawashy A.E. Feasibility of a 6-month exercise and recreation program to improve executive functioning and memory in individuals with chronic stroke. Neurorehabil Neural Repair. 2010; 24: 722–29.
6. Quaney B.M., Boyd L.A., McDowd J.M. et al. Aerobic exercise improves cognition and motor function poststroke. Neurorehabil Neural Repair. 2009; 23: 879–85.
7. Lojovich J.M. The relationship between aerobic exercise and cognition: Is movement medicinal? J Head Trauma Rehabil. 2010; 25: 184–92.
8. Максименко А.М. Основы теории и методики физической культуры. М., 1999.
9. Матвеев Л.П. Теория и методика физической культуры: Учеб. для ин-тов физ. культ. М., 1991.
10. Гехт А.Б., Гусев Е.И., Боголепова А.Н., Алферова В.В. Материалы VIII Всероссийского съезда неврологов. Казань, 2001.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В РАННИЙ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЙ ПЕРИОД ИНСУЛЬТА

Ю.В. ПРОКОФЬЕВА, Г.Х. СТАРОСТИНА
Отделение неврологии ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», г. Казань

Цель исследования – изучить влияние препарата Мексидол® в ранний восстановительный период инсульта на риск падений вследствие головокружений и независимость повседневной жизни пациентов.

Материал и методы. 38 пациентов с перенесенным инсультом были разделены методом простой рандомизации на основную (22 человека) и контрольную (16 человек) группы, сопоставимые по полу и возрасту. Все больные на стационарной стадии лечения получали базовую терапию, при этом у пациентов основной группы наряду с базовой терапией использовалась предложенная нами схема парентерального введения препарата Мексидол®. На амбулаторно-поликлиническом этапе пациенты получали домашнее задание в виде индивидуального комплекса лечебной физкультуры, пациенты основной группы продолжали пероральный прием Мексидола®. Контрольный осмотр пациентам был назначен через 3 мес.

Результаты. Через 3 мес лечения в основной группе уменьшение выраженности головокружений и риска падений по шкале Берга отмечалось у 15 пациентов, тогда как в контрольной группе – только у больных. Количество пациентов со степенью независимости повседневной жизни ≤40 баллов и 40–60 баллов в основной группе снизилось за счет более чем двукратного увеличения числа пациентов с показателями ≥60 баллами. В контрольной группе уменьшение количества пациентов со степенью независимости повседневной жизни ≤40 баллов по шкале Бартел не отмечалось.

Заключение. Под влиянием лечебных мероприятий, сочетающих применение препарата Мексидол® и немедикаментозных методов лечения, наблюдается регресс симптоматики у больных с вестибулярными нарушениями после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения и имеющих выраженное головокружение и высокий риск падений по шкале Берга.

Ключевые слова: инсульт, шкала Берга, шкала Бартела. Мексидол®.

Инсульт – одна из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. В экономически развитых странах инсульт занимает 2-е или 3-е место в структуре заболеваемости и смертности. Вследствие инвалидизации трудоспособного населения, затрат на длительное лечение и реабилитацию инсульт наносит обществу огромный экономический ущерб. Особенно остро проблема инсульта стоит в России: по смертности от этого заболевания Россия значительно опережает страны Западной Европы и Северной Америки, причем к настоящему времени в нашей стране нет тенденции к ее снижению. Заболеваемость цереброваскулярными заболеваниями в России составляет 390 на 100 тыс. населения. В Москве, по данным службы скорой помощи, в последние годы ежедневно регистрируется 70–100 инсультов. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), помимо неврологических проявлений, сопровождается множеством коморбидных расстройств и осложнений. В частности, известно, что головокружение и падения у пациентов, перенесших инсульт, – часто встречающаяся жалоба.

Цель исследования – изучить влияние препарата Мексидол® в ранний восстановительный период инсульта на риск падений вследствие головокружений и независимость повседневной жизни пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Использованная в работе методология базируется на теоретических и практических основах отечественной и зарубежной медицинской реабилитации, включает основные принципы

комплексной диагностики и ведения пациентов неврологического профиля.

Нами наблюдались в динамике 38 пациентов (17 мужчин и 21 женщина) в возрасте 58–70 лет в раннем восстановительном периоде после перенесенного ишемического инсульта, находившихся на лечении в отделении неврологии ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр» (г. Казань) с января по август 2017 г. Ведущей жалобой у больных было головокружение.

Критериями включения в исследование были:
- возраст 58 лет и старше;
- перенесенный инсульт в анамнезе;
- наличие жалоб на головокружение;
- добровольное участие в исследовании.

Критериями исключения служили:
- отказ пациента от исследования;
- тяжелая соматическая и неврологическая патология, препятствующая поддержанию вертикальной позы.

Пациенты с учетом стадии заболевания были разделены методом простой рандомизации на основную (22 человека) и контрольную (16 человек) группы, сопоставимые по полу и возрасту. При подборе методов лечения были определены следующие цели лечения:
- стабилизация, приостановление разрушительного процесса ишемизации мозга;
- активация саногенетических механизмов компенсации функций, профилактика как первичного, так и повторного инсульта;
- терапия основных фоновых заболеваний и сопутствующих соматических процессов, улучшение качества жизни.

Нами была разработана методика лечения, основанная на сочетании медикаментозной и немедикаментозной терапии. Фармакотерапия была направлена на нормализацию уровня артериального давления, холестерина и глюкозы крови; при этом пациентам основной группы исследования на стационарном этапе также был назначен препарат Мексидол® в дозе 400 мг внутривенно капельно № 10, а после выписки из стационара – перорально по 1 таб. 3 раза в сутки в течение 30 дней. Немедикаментозная терапия в обеих группах включала оздоровительный режим, диету, лечебную физкультуру, при необходимости занятия с психологом.

Контрольный осмотр пациентам был назначен через 3 мес.

Общая характеристика пациентов в обеих группах исследования представлена в *табл. 1.*

Обследование пациентов включало МРТ головного мозга, экстракраниальное дуплексное сканирование (ЭКДС), транскраниальное дуплексное сканирование (ТКДС), сбор жалоб, анамнеза, включая вопрос о количестве падений за последний месяц, неврологический осмотр, оценку активности жизнедеятельности по шкале Бартела, тест на равновесие – шкалу Берга. Исследования проводились до лечения и через 3 мес после.

Шкала баланса Берга включает 56 пунктов теста по 14 исследуемым характеристикам, которые прогрессивно усложняются. Каждая характеристика оценивается по 5-балльной шкале: от 0 – показателя максимальной помощи, требуемой для полного выполнения задачи, до 4 – показателя нормального уровня баланса, демонстрирующего полное решение задачи. Шкала используется как индикатор риска падения нестабильных пожилых людей. Необходимое оборудование: кресло, стул, кровать, рулетка, секундомер, свободное пространство в помещении. Для выполнения теста требуется около 20 мин. Рекомендована следящая интерпретация полученных результатов:
- 0–20 баллов – высокий риск падения пациента;
- 21–40 баллов – средний риск падений;
- 42–56 баллов – низкий риск падений.

Шкала повседневной жизнедеятельности Бартела используется для оценки уровня бытовой активности. Она требует больших временных затрат, но обладает высокой надежностью. Максимальная сумма баллов, соответствующая полной независимости в повседневной жизни,

Таблица 1. Характеристики основной и контрольной групп больных

ХАРАКТЕРИСТИКИ	ОСНОВНАЯ ГРУППА (N)	КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА (N)
Общее количество больных	22	16
Средний возраст, M±m	58,8±1,5 лет	60,0±1,4 лет
Мужчины	10	7
Женщины	12	9
Моложе 60 лет	7	5
Старше 60 лет	15	11
Гипертоническая болезнь	19	14
Сахарный диабет	9	6
Количество падений в месяц	5	4

Таблица 2. Влияние лечения на риск падений по шкале Берга в основной и контрольной группах исследования

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИЗНАК		ДО ЛЕЧЕНИЯ		ЧЕРЕЗ 3 МЕС ЛЕЧЕНИЯ	
		ОСНОВНАЯ ГРУППА (БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ + МЕКСИДОЛ®)	КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА (БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ)	ОСНОВНАЯ ГРУППА (БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ + МЕКСИДОЛ®)	КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА (БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ)
Показатели по шкале Берга	0–20	2	-	1	1
	21–40	12	13	7	9
	41–56	8	3	15	5

Таблица 3. Влияние лечения на независимость повседневной жизни по шкале Бартела в основной и контрольной группах исследования

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИЗНАК		ДО ЛЕЧЕНИЯ		ЧЕРЕЗ 3 МЕС ЛЕЧЕНИЯ	
		ОСНОВНАЯ ГРУППА (БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ + МЕКСИДОЛ®)	КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА (БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ)	ОСНОВНАЯ ГРУППА (БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ + МЕКСИДОЛ®)	КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА (БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ)
Показатели по шкале Бартел	0–40	2	1		1
	41–60	14	12	8	9
	Более 60	6	3	14	6

равна 100. Эта шкала была использована нами для определения изначального уровня активности пациента, оценки его качества жизни, необходимости ухода и его объема.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 3 мес лечения уменьшение выраженности головокружений и риска падений по шкале Берга отмечалось у 15 пациентов в основной группе и только у 5 пациентов – в контрольной (*табл. 2*).

При изучении влияния программы лечения с добавлением препарата Мексидол® на независимость повседневной жизни было отмечено, что в основной группе через 3 мес применяемых реабилитационных мероприятий уменьшилось количество пациентов со степенью независимости повседневной жизни ⩽40 баллов и 40–60 баллов за счет более чем двукратного увеличения числа пациентов с показателями ⩾60 баллами. В контрольной группе уменьшение количества пациентов со степенью независимости повседневной жизни ⩽40 баллов по шкале Бартела не отмечалось (*табл. 3*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Под влиянием лечебных мероприятий, сочетающих применение препарата Мексидол® и немедикаментозных методов лечения (лечебная физкультура, массаж, физиотерапевтические процедуры), наблюдается регресс симптоматики у больных с вестибулярными нарушениями после перенесенного ОНМК и имеющих выраженное головокружение и высокий риск падений по шкале Берга.

Совокупность научно-практических результатов исследования ведения пациентов с последствиями инсульта, ведущей жалобой которых является головокружение, позволили нам разработать программу лечения, включающую сочетание медикаментозной и немедикаментозной терапии, а также показать ее эффективность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмадеева Л.Р., Харисова Э.М., Ахмадуллин Ф.Ф., Робинсон К.А., Вайтсмэн Б.А. Эффективность клинических и инструментальных тестов для прогнозирования падений у пожилых пациентов неврологического стационара. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. № 1. Публикация 9-3. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4986.pdf
2. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2004. 456 с.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Т.Е. РАМЕНСКАЯ
МБУЗ «Городская поликлиника № 11» г. Краснодара

Цель работы – оценка эффективности и переносимости Мексидола® у больных артериальной гипертензией (АГ) с клиническими проявлениями хронической недостаточности мозгового кровообращения.

Материал и методы. Участники исследования разделялись методом случайного распределения на 2 группы: в 1-й группе пациентам назначалась базисная терапия, а также Мексидол®, во 2-й – только базисная терапия. В обеих группах через 12 нед исследования оценивалось число пациентов с неврологическими и когнитивными симптомами, выраженность когнитивных изменений по шкалам MMSE и MoCA, результатам теста рисования часа.

Результаты. В группе, получавшей Мексидол®, через 12 нед отмечалась регрессия головной боли, астении, тревожности, улучшение концентрации внимании, при этом уменьшение числа пациентов с этими симптомами было более выраженным, чем в контрольной группе. На фоне сочетания базисной терапии и Мексидола® наблюдалась положительная динамика по тесту рисования часов, шкалам MMSE и MoCA. Отмечена хорошая переносимость исследованного препарата.

Заключение. Мексидол® у пациентов с АГ и ишемией мозга улучшает когнитивную функцию, уменьшает соматовегетативные нарушения и ишемией мозга, улучшает качество жизни.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, артериальная гипертензия, когнитивные расстройства, Мексидол®.

Расстройства когнитивных функций являются одним из основных синдромов поражения как при острых, так и при хронических заболеваниях головного мозга. К когнитивным расстройствам относятся:

- снижение памяти, особенно на текущие события;
- дефицит внимания, его концентрации, нарушение способности быстрой ориентации в меняющейся обстановке;
- замедленность мышления, быстрая истощаемость при напряженной умственной работе;
- сужение круга интересов.

Выделяют легкие, умеренные и тяжелые когнитивные расстройства. Первые не оказывают существенного влияния на повседневную жизнь пациента, характеризуясь некоторым замедлением выполнения нейропсихологических тестов за счет снижения концентрации и устойчивости внимания. Некоторые пациенты могут сами предъявлять жалобы на рассеянность, снижение памяти (прежде всего оперативной), или же дефект выявляется при нейропсихологическом тестировании. Профессиональная память при этом страдает относительно мало, так как сохраняются широкие возможности использования прежних стереотипов. С течением времени у некоторых пациентов когнитивный дефект может нарастать, но у многих может не меняться в течение ряда лет. На этой стадии большинство симптомов поддается частичной или полной коррекции при назначении адекватного лечения.

Умеренные когнитивные расстройства (УКР) в МКБ-10 выделены в отдельный самостоятельный синдром. Синдромом УКР называют нарушения памяти и других функций у пожилых, выходящие за рамки возрастной нормы (естественного старения), но при этом не вызывающие социальной дезадаптации.

У больных с синдромом УКР могут наблюдаться:

- умеренное снижение способности концентрации внимания;

- ухудшение симультанного восприятия (затруднение одномоментного восприятия нескольких стимулов);
- ухудшение памяти на текущие события, имена новых знакомых, географические названия;
- рассеянность, частый поиск забытых вещей.

Синдром УКР часто сопровождается утомляемостью, снижением настроения и тревожностью в связи с осознанием собственной неполноценности.

В МКБ-10 для диагностики синдрома УКР предлагаются следующие критерии:

- наличие снижения памяти и/или способности к обучению;
- субъективные жалобы на повышенную утомляемость при умственной работе;
- отсутствие связи когнитивных нарушений с помрачением сознания;
- отсутствие деменции;
- органическая природа когнитивных расстройств.

Таким образом, синдром УКР занимает промежуточное место между изменениями когнитивных функций, обусловленными естественным старением, и деменцией. В большинстве случаев когнитивные изменения при синдроме УКР прогрессируют. В 55–65% случаев в течение 5 лет наблюдается трансформация УКР в клинически выраженную деменцию. Это определяет необходимость ранней диагностики синдрома УКР, что позволяет проводить своевременные профилактические мероприятия по предотвращению или замедлению социальной дезадаптации.

При тяжелых когнитивных нарушениях пациент имеет столь выраженные когнитивные нарушения, что они препятствуют осуществлению бытовой, социальной и профессиональной деятельности. К ним относят деменцию, которая, согласно определению ВОЗ, является приобретенным глобальным нарушением всех высших корковых функций, включая память, способность решать проблемы повседневной жизни, выполнять приобретенные сложные действия, правильно применять социальные навыки, все аспекты языка и общения, осуществлять контроль над эмоциональными реакциями при отсутствии выраженной утраты сознания. На этапе деменции пациент полностью нуждается в постоянном постороннем уходе.

В соответствии с МКБ-10 диагноз деменции ставят, когда:

- у больного развивается устойчивое снижение мнестических и других когнитивных функций;
- в основе когнитивного дефицита лежит органическая патология мозга;
- когнитивные нарушения определяются на фоне ясного сознания;
- когнитивные нарушения сочетаются с изменениями в эмоциональной сфере или поведения больного.

При деменции когнитивным нарушениям всегда сопутствует социальная дезадаптация различной степени выраженности.

Из всех заболеваний сердечно-сосудистой системы у мужчин и женщин с развитием когнитивных нарушений тесно связана артериальная гипертония (АГ). Эпидемиологические исследования доказывают, что именно АГ – один из наиболее значимых факторов риска когнитивного снижения. Практически у 50% больных старше 60 лет атеросклероз сочетается с АГ. Даже пограничная АГ способствует прогрессированию клинически бессимптомно протекающих сосудистых поражений головного мозга. Тем не менее зависимость когнитивных функций от уровня артериального давления (АД) неоднозначна и носит нелинейный U-образный характер: к развитию деменции предрасполагает как высокий уровень АД, так и излишне низкий, особенно на фоне гипотензивной терапии. Наибольшее значение для последующего развития деменции имеет уровень АД в середине жизни человека. Патогенетически связь АГ с когнитивными нарушениями опосредована одновременным повреждением как крупных мозговых артерий (ускоренное развитие атеросклероза на фоне повышенного АД), так и мелких (липогиалиноз), что приводит к уменьшению просвета сосудов, снижению их эластичности, реактивности и снижению мозгового кровообращения. С диффузным поражением системы мелких артерий, питающих глубинные отделы мозга, связаны распространенные изменения перивентрикулярного и субкортикального белого вещества больших полушарий (лейкоареоз), что рассматривается в рамках диагноза хронической ишемии мозга. Кроме того, гипоперфузия (снижение кровообращения) мозга может быть пусковым механизмом нарушения обмена амилоида и способствовать его накоплению в мозге: у генетически предрасположенных лиц это может запускать дегенеративный процесс, характерный для болезни Альцгеймера.

Следующими сердечно-сосудистыми заболеваниями в рейтинге патологий, наиболее часто связанных с развитием когнитивных нарушений, являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), мерцательная аритмия и сердечная недостаточность (ХСН). Существенными факторами, способствующими ишемическому повреждению мозга у пациентов с ХСН, могут быть снижение реактивности сосудов головного мозга, нейрогуморальные нарушения, тромбоэмболия, избыточное снижение АД в связи с применением гипотензивных средств. Важным моментом является тот факт, что терапия препаратами, снижающими АД, уровень холестерина, сахара, нормализация коагуляции служит необходимым условием правильного пожизненного ведения больных с подобными нарушениями.

Цель работы – оценка эффективности и переносимости препарата Мексидол® у пациентов с АГ и клиническими проявлениями хронической недостаточности мозгового кровообращения в амбулаторной практике.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В моноцентровое проспективное исследование были включены 45 пациентов (20 мужчин и 25 женщин) в возрасте от 40 до 72 лет (средний возраст 63,4±3,6 года) с диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия смешанной этиологии (гипертонически-атеросклеротическая) 1–2 ст. Гипертоническая болезнь 2 ст., риск 3». Все пациенты проходили амбулаторное обследование и получали лечение в МБУЗ «Городская поликлиника № 11» г. Краснодара. Обследование проводилось по единой программе, включающей опрос, объективное обследование и данные нейропсихологического тестирования.

Диагноз устанавливался на данных анамнеза, клинического исследования, изменений на ЭКГ, краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), теста на запоминание 5 слов, теста рисования часов, теста на речевую активность. Оценка нейропсихологического тестирования проводилась в день обращения на прием и через 8 нед на завершающем этапе исследования. По шкале MMSE пациенты набирали от 24 до 26 баллов, по шкале МоСА – менее 26 баллов.

Участники исследования разделялись методом случайного распределения на 2 группы:

- в 1-й группе пациентам назначалась адекватная базисная терапия антигипертензивными препаратами, статинами (по показаниям), а также Мексидол® – по 200 мг (4 мл) внутривенно струйно на 10 мл изотонического раствора натрия хлорида ежедневно в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата по 250 мг (2 таб. по 125 мг) 2 раза в сутки в течение 8 нед;
- во 2-й группе пациентам проводилась только базисная терапия.

Для выбора лечения на этом этапе учитывалась возможность комбинации препаратов (сочетание ингибитора АПФ и антагониста кальция дигидропиридинового ряда у пациентов пожилого и старческого возраста), отсутствие при их взаимодействии побочных эффектов и осложнений. Продолжительность наблюдения и лечения составила 12 нед. Пациенты являлись три раза на прием с предоставлением дневника по данным АД.

Все пациенты заполняли информационное письменное согласие на участие в исследовании. Во время его проведения им было проведено общеклиническое обследование: исследование биохимических показателей крови (общий билирубин, АЛТ, АСТ, глюкоза крови, креатинин, общий холестерин, холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП, триглицериды), оценка основных показателей ЭКГ (продолжительность интервала PQ, комплекса QRS, QT).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические характеристики пациентов представлены в *табл. 1.*

В результате исследования была оценена динамика следующих жалоб: головная боль, снижение внимания и памяти, головокружение, слабость, чувство тревоги и/или отсутствие жалоб (*табл. 2*).

Представленные данные субъективной оценки своего состояния свидетельствуют о том, что у пациентов, принимающих Мексидол®, регрессирует головная боль, астеническая составляющая, тревожность и улучшается концентрация внимания.

Сравнительная характеристика пациентов с уменьшением симптоматики в группе пациентов, принимавших Мексидол®, и в контрольной группе представлена в *табл. 3.* Как видно из нее, в группе пациентов, получавших Мексидол®, через 12 нед терапии были отмечены положительные изменения по тесту рисования часов, по шкалам MMSE и МоСА.

Результаты проведенного исследования показали, что Мексидол® оказывает специфическое положительное воздействие на метаболические процессы. Механизм антигипоксического действия препарата связан прежде всего с его специфическим влиянием на энергетический обмен, что обусловлено входящим в его состав сукцинатом, который в условиях гипоксии, поступая во

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов, участвовавших в исследовании

ПОКАЗАТЕЛЬ	1-Я ГРУППА, N=23	2-Я ГРУППА, N=22
Возраст	62,5± 5,7	63,9± 5,9
Пол Женщины Мужчины	 13 11	 12 9
Артериальная гипертензия	23	22
Сахарный диабет 2 типа	2	3

Таблица 2. Изменение числа пациентов с неврологическими (в том числе когнитивными) симптомами в ходе исследования

ЖАЛОБЫ	1-Я ГРУППА (БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ + МЕКСИДОЛ®), N=21		2-Я ГРУППА (ТОЛЬКО БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ), N=21	
	ИСХОДНО	ЧЕРЕЗ 12 НЕД	ИСХОДНО	ЧЕРЕЗ 12 НЕД
Головная боль	21	2*	20	10**
Снижение памяти	20	4	21	12**
Головокружение	11	4	12	6
Снижение внимания	14	4	16	11**
Слабость	19	7*	18	14**
Чувство тревоги	18	5	18	10**

Примечания: * – достоверность p <0,05; ** – достоверность p <0,001.

Таблица 3. Изменения показателей когнитивных функций по результатам нейропсихологического статуса в ходе исследования

ПАРАМЕТРЫ	1-Я ГРУППА			2-Я ГРУППА		
	ИСХОДНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ	ЧЕРЕЗ 12 НЕД	P	ИСХОДНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ	ЧЕРЕЗ 12 НЕД	P
MMSE	27,12±0,9	27,35±0,7	p >0,1	26,85±1,1	28,91±0,8	p <0,001
Тест рисования часов	8,37±0,6	8,79±0,8	p >0,1	8,32±0,3	9,17±0,5	p <0,05
MoCA	24,2±0,7	24,5±0,8	p >0,1	24,4±0,7	26,5±0,9	p <0,001

внутриклеточное пространство, способен окисляться дыхательной цепью. Он улучшает эндогенное дыхание митохондрий, активируя их энергосинтезирующие функции по сукцинатоксидазному пути, что увеличивает содержание АТФ в мозге. Как мембранопротектор, Мексидол® улучшает пластичность мембран, активируя синаптические процессы. После проведенного лечения отмечается нормализация соматовегетативных нарушений. При этом отсутствует влияние на гемодинамику, что важно при проведении терапии пациентам с АГ.

Добавлю также, что применение Мексидола® в стандартных дозировках хорошо переносилось пациентами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Мексидол® улучшает когнитивную функцию больных с АГ, улучшая мышление, внимание.
2. Выявлено уменьшение соматовегетативных нарушений у пациентов с АГ и ишемией мозга.
3. Применение Мексидола® в комплексной терапии больных АГ улучшает качество жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Birns J., Kalra I. Cognitive function and hypertension. Human Hypertension. 2009; 23: 86–89.
2. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина, 1997.
3. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушение памяти. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.
4. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В., Кашина Е.М. Сосудистые когнитивные нарушкения: диагностика и лечение. Ревматология, неврология. 2015. Т. 17. № 9. С. 55–58.
5. Федин А.И. Диагностика и лечение хронической ишемии мозга. Ревматология, неврология. 2016. Т. 18. № 2. С. 8–12.
6. Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С. Хронические сосудистые заболевания головного мозга:алгоритм диагностики и лечения. Ревматология, неврология. 2017. Т. 19. № 2. С. 104–109.
7. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В. и соавт. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема). Неврология, нейропсихология и психосоматика. 2012. № 2. С. 30–34.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В ЛЕЧЕНИИ ПОСТАБСТИНЕНТНЫХ АСТЕНИЧЕСКИХ И КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

В.В. РОСТОВЩИКОВ
Кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии с курсом психиатрии, психиатрии-наркологии ФУВ «Волгоградский государственный медицинский университет»

Цель исследования – оценить эффективность Мексидола® при когнитивных расстройствах и астенической симптоматике в постабстинентном периоде у больных с алкогольной зависимостью средней стадии.

Материал и методы. В исследование были включены 43 больных алкогольной зависимостью 2-й стадии после выхода из острого абстинентного состояния на 5-е и 30-е сутки с момента стационирования. Все пациенты находились на стационарном лечении в ГБУЗ «Волгоградский областной клинический наркологический диспансер». С момента поступления пациентам основной группы в сочетании со стандартной терапией назначался Мексидол® внутривенно в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный прием. В качестве контрольной группы выступали 30 больных с тем же диагнозом и на том же этапе пребывания в стационаре, которые получали стандартное лечение без использования Мексидола®.

Результаты. После месячной терапии Мексидолом® у пациентов существенно снизилась выраженность астенической симптоматики, было отмечено субъективное улучшение самочувствия, значительное уменьшение слабости, утомляемости, нормализация сна, выравнивание настроения. Анализ результатов нейропсихологического исследования пациентов в динамике показал заметное улучшение умственной работоспособности, уменьшение или полное исчезновение истощаемости, значительную редукцию дефектов внимания, улучшение счетных операций, непосредственной слухоречевой памяти. Столь же значимой была динамика снижения выраженности расстройств слухового восприятия невербальных стимулов, дермолексии, чувства локализации. В контрольной группе больных не было выявлено статистически достоверных результатов улучшения когнитивных функций и астенического симптомокомплекса.

Заключение. Исследование показало высокую клиническую эффективность препарата Мексидол® для коррекции когнитивных нарушений и астенических расстройств в постабстинентном периоде у больных с алкогольной зависимостью.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, астенический синдром, когнитивные расстройства, Мексидол®.

В условиях активно развивающегося фармацевтического рынка все большую актуальность приобретает необходимость выбора наиболее эффективных лекарственных средств. В наркологической практике в настоящее время имеется достаточно большой спектр нейрометаболических препаратов, применяемых на различных этапах лечения и реабилитации пациентов. Для формирования стойкой ремиссии и возвращения наркологических больных в социум реабилитационные мероприятия должны начинаться сразу после выведения пациента из острого абстинентного состояния и продолжаться неопределенно долго. В свою очередь, проведение реабилитационных мероприятий невозможно без учета психопатологической симптоматики, наблюдаемой у данной категории больных.

Постабстинентные расстройства у больных алкогольной зависимостью могут быть представлены четырьмя видами психопатологических регистров: аффективным, психопатоподобным, когнитивным и неврозоподобным. Аффективные

расстройства наиболее часто проявляются сниженным настроением, ангедонией, подавленностью, достигающими субдепрессивного или даже депрессивного уровня. Психопатоподобная симптоматика включает раздражительность, гневливость, вспыльчивость, в отдельных случаях могут прослеживаться агрессивные тенденции. Когнитивный дефицит обычно представлен снижением памяти, внимания, замедлением мыслительных процессов и нарушениями других высших корковых функций. Неврозоподобные нарушения наиболее распространены и проявляются всем спектром описываемых в неврозологии расстройств. Чаще всего это астенический симптомокомплекс, включающий вегетативные проявления (гипергидроз, тахикардия, колебания артериального давления), повышенную утомляемость, быструю умственную, физическую и эмоциональную истощаемость, снижение работоспособности, нарушения сна.

Астенический синдром при алкогольной зависимости развивается в результате нарушения функции ретикулярной активирующей системы, которая представляет собой плотную нейрональную сеть, ответственную за управление энергетическими ресурсами организма. Она вовлечена в контроль координации произвольных движений, автономную и эндокринную регуляцию, сенсорное восприятие, запоминание, активацию коры головного мозга.

Астенические расстройства часто приводят к значительному снижению работоспособности пациентов, нарушают их привычную жизнедеятельность, а иногда выступают в качестве фона, на котором формируются другие, более тяжелые соматические или психические нарушения. Поэтому такие пациенты нуждаются в детальном и углубленном обследовании, поскольку указанные расстройства могут приводить к срыву или рецидиву заболевания.

В связи с тем что коррекция астенических расстройств и когнитивных нарушений служит ключевым моментом в лечении постабстинентных состояний и проведении реабилитации, особый интерес представляет синтетический антигипоксант с антиоксидантными свойствами Мексидол® (МНН – этилметилгидроксипиридина сукцинат).

Мексидол® – ингибитор свободно-радикальных процессов перекисного окисления липидов, он активирует супероксиддисмутазу, оказывает влияние на физико-химические свойства клеточной мембраны, повышает содержание полярных фракций липидов в мембране, уменьшает соотношение «холестерин/фосфолипиды», уменьшает вязкость липидного слоя и увеличивает текучесть мембраны, активирует энергосинтезирующие функции митохондрий и улучшает энергетический обмен в клетке и таким образом защищает аппарат клеток и структуру их мембран. Наряду с этим Мексидол® обладает гиполипидемическим действием, уменьшает уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, увеличивая содержание липопротеидов высокой плотности.

Мексидол® является многофункциональным препаратом: с одной стороны, он действует как антиоксидант, а с другой, благодаря наличию в его формуле янтарной кислоты, как антигипоксант, улучшая энергетический обмен в клетке.

Мощность системы энергопродукции, использующей янтарную кислоту, в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования, что обеспечивает широту диапазона неспецифического терапевтического действия Мексидола®.

Действие препарата обусловлено его антиоксидантным и мембранопротекторным эффектами, которые обеспечиваются путем ингибирования свободно-радикального окисления липидов клеточных мембран и модулирования синтеза простагландинов, повышением активности антиоксидантных ферментов и рецепторных комплексов мембран клеток мозга и крови.

Истощение нервных клеток при астенических состояниях может быть связано с чрезвычайным расходом энергии, вызванным болезнью, нарушением внутриклеточного обмена, недостаточностью их питания, способностью усваивать и утилизировать питательные вещества, внешним или внеклеточным токсическим воздействием, аутоинтоксикацией вследствие нарушения процесса утилизации продуктов обмена, их выведения. Поэтому на первый план выступает необходимость нормализации этих процессов. Мексидол®, который воздействует именно на внутриклеточный обмен, восстанавливает энергетический ресурс клетки.

Воздействие препарата на митохондрии обеспечивает продуцирование энергетических ресурсов клеток, организма в целом, утилизацию продуктов обмена. Именно митохондрии первыми реагируют на все повреждающие факторы, отклонения параметров нормальной жизнедеятельности организма. Поэтому при астенических состояниях важно лечебное воздействие Мексидола® как препарата нового класса, влияющего прицельно на митохондрии. При этом он обладает не только эрготропным влиянием, т.е. создает условия и готовность к функционированию психической деятельности, но и трофотропным, т.е. восстанавливает и формирует сами энергетические мощности в нейронах, способствуя аккумуляции этих энергоресурсов для создания резервных возможностей клеток всего организма.

Вышеуказанные свойства Мексидола® служат предиктором эффективности препарата в лечении астенических и когнитивных расстройств в постабстинентном периоде у больных алкогольной зависимостью.

Цель представленного исследования – оценить эффективность применения препарата Мексидол® в коррекции когнитивных расстройств и астенической симптоматики в постабстинентном периоде у больных с алкогольной зависимостью средней стадии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 43 больных с алкогольной зависимостью второй стадии, средний возраст пациентов составил 38±7 лет. Исследование проводилось после выхода больных из острого абстинентного состояния на 5-е и 30-е сутки с момента стационирования. Все пациенты находились на стационарном лечении в ГБУЗ «Волгоградский областной клинический наркологический диспансер». С момента поступления пациентам основной группы в сочетании со стандартной терапией назначался Мексидол® внутривенно в дозе 5 мл 1 раз в сутки в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный прием в суточной дозе 375 мг в сутки (по 125 мг 3 раза в день). В качестве контрольной группы выступали 30 больных с тем же диагнозом и на том же этапе пребывания в стационаре, которые получали стандартное лечение без использования Мексидола®.

Основными методами исследования, применявшимися для оценки состояния данных больных, были клинико-психопатологический и нейропсихологический.

Клинико-психопатологический метод основывался на выявлении астенической симптоматики и оценке ее по 4-балльной шкале:

- 0 баллов – отсутствие симптоматики;
- 1 балл – незначительная ее выраженность;
- 2 балла – умеренная выраженность;
- 3 балла – значительная выраженность.

Всем больным, помимо традиционного клинико-психопатологического исследования, проводилось изучение их когнитивного функционирования с помощью шкалы оценки когнитивных процессов, основанной на методологических подходах, разработанных А.Р. Лурия. Набор методик тестирования по данной шкале позволяет оценить основные познавательные функции: слухоречевую и зрительную память, праксис (произвольные движения), гнозис (зрительный, оптико-пространственный, акустический невербальный и тактильный), мышление, нейродинамику и произвольную регуляцию деятельности. Каждую функцию оценивали по 4-балльной шкале:

- 0 – отсутствие нарушений;
- 1 – легкая степень нарушений, поддающаяся самокоррекции;
- 2 – средневыраженные нарушения, коррекция возможна с помощью экспериментатора;
- 3 – выраженные нарушения, коррекция невозможна.

Методики были подобраны таким образом, чтобы имелась возможность в равной степени оценивать все основные структурные элементы высшей корковой деятельности и в соответствии с учением о функциональных блоках мозга соотнести имеющиеся расстройства с каждым из блоков.

Согласно концепции А.Р. Лурия, первый энергетический блок включает неспецифические структуры разных уровней: ретикулярную формацию ствола мозга, неспецифические структуры среднего мозга, диэнцефальных отделов, лимбическую систему, медиобазальные отделы коры лобных и височных долей мозга. Данный блок регулирует два типа процессов активации: общие генерализованные изменения активации мозга, являющиеся основой различных функциональных состояний, и локальные избирательные активационные изменения, необходимые для осуществления высших корковых функций.

Второй блок – блок приема, переработки и хранения экстероцептивной информации – включает основные анализаторные системы: зрительную, слуховую и кожно-кинестетическую, корковые зоны которых расположены в задних отделах больших полушарий. Работа этого блока обеспечивает модально-специфические процессы, а также сложные интегративные формы переработки экстероцептивной информации.

Третий структурно-функциональный блок мозга – блок программирования, регуляции и контроля за протеканием психической деятельности – включает моторные, премоторные и префронтальные отделы коры лобных долей мозга.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с балльной оценкой нами были выделены не резко выраженные (у 4,7% больных), умеренные (у 72%) и выраженные (у 23,3%) астенические расстройства. В целом по группе показатель составил 2,19±0,08 балла.

У 92% пациентов отмечались вегетативные нарушения различной степени выраженности в виде колебаний артериального давления, тахикардии, гипергидроза, дыхательной аритмии. У 78% пациентов имели место легко вызываемые колебания настроения от слабодушия до выраженной напряженности аффекта. У всех больных отмечалась быстрая утомляемость, слабость, психическая и физическая истощаемость. Обращали на себя внимание частые нарушения сна, причем у больных страдал не только процесс засыпания, но и сам сон был прерывистым, поверхностным, с ранними утренними пробуждениями. Таким образом, можно заключить, что у больных с алкогольной зависимостью в постабстинентном периоде обязательными компонентами астенических состояний были диссомнии, умеренно выражен-

ные соматовегетативные нарушения, колебания аффекта.

При нейропсихологическом исследовании были обнаружены некоторые нейропсихологические симптомы органического генеза, указывающие на поражение отдельных мозговых структур.

У 95% обследованных отмечались психическая истощаемость, дефекты внимания в форме нарушений его концентрации и переключения, сужение объема, снижение темпа умственной работоспособности, которые могли свидетельствовать о дисфункции диэнцефальных отделов головного мозга.

Анализ результатов нейропсихологического исследования у изучаемых пациентов показал, что при данной патологии отмечались нарушения всех когнитивных процессов, хотя частота их встречаемости и степень выраженности были различны.

Данные о частоте встречаемости нарушений высших корковых функций и степени их выраженности по группе в целом приведены в *табл. 1.*

Так, на начальном этапе исследования (5-е сутки стационарного лечения) наиболее частыми и выраженными были расстройства внимания (86% и 1,35±0,14 балла), которые становились особенно заметными при поочередном отсчитывании от 30 по 2 и 1 и проявлялись трудностями переключения внимания и дефектами его концентрации. Подобные нарушения были связаны с заинтересованностью глубинных, а именно диэнцефальных отделов головного мозга.

Следующими по частоте встречаемости и степени выраженности явились нарушения слухоречевой памяти в звене непосредственного воспроизведения, предъявлявшегося для запоминания материала (83,7% и 1,02±0,1 балла), в то время как расстройства памяти той же модальности в звене отсроченного воспроизведения встречались несколько реже, но были еще более выраженными (74,4% и 0,21±0,15 балла соответственно). Данный факт подтверждает, что у больных с исследованной патологией одними из первых мозговых структур включаются в патологический процесс височные отделы головного мозга, причем с учетом «профиля латеральности» – правая височная доля.

К особенностям нарушений памяти относились не только сужение ее объема, но и позиционные ошибки (невозможность воспроизвести предъявлявшиеся слова в заданном порядке при неоднократном их повторении) и особенно «вплетение» побочных слов, не называемых экспериментатором, а также контаминации, т.е. смешение слов из двух серий по 3 слова.

Довольно часто (67,4% и 0,91±0,12 балла) встречались нарушения слухо-моторных координаций, которые свидетельствовали о поражении диэнцефальных и медиальных височных структур.

Дефекты конструктивного праксиса в пробе на перевертывание асимметричной геометрической фигуры с мысленной ее перешифровкой отмечались в 74,4% случаев и по степени выраженности составляли 1,17±0,14 балла. Примерно у половины пациентов они проявлялись ошибками при верхненижнем перевертывании фигурки или неправильном расположением отдельных деталей относительно целого образца, что свидетельствовало о заинтересованности правой теменной доли, тогда как у остальных больных присоединялись ошибки при право-левой перешифровке частей фигурки, которые являлись

Таблица 1. Оценка нарушений высших корковых функций у больных алкогольной зависимостью в постабстинентном периоде (5-е сутки пребывания в стационаре) в целом по группе (n=43)

НАЗВАНИЕ ФУНКЦИИ	ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ НАРУШЕНИЙ, % (АБС.)	ВЫРАЖЕННОСТЬ НАРУШЕНИЙ В БАЛЛАХ (M±M) В ЦЕЛОМ В ГРУППЕ
Чувство локализации	65,1% (28)	0,93±0,15
Дермолексия	65,1 % (28)	1,05±0,17
Кинестетический праксис	53,5% (23)	0,74±0,12
Пространственный праксис	62,8% (27)	0,79±0,11
Конструктивный праксис	74,4% (32)	1,17±0,14
Слуховое восприятие невербальных стимулов	67,4 % (29)	0,91±0,12
Непосредственная слухоречевая память	83,7% (36)	1,02±0,1
Отсроченная слухоречевая память	74,4% (32)	1,21±0,15
Счетные операции	58,1% (25)	0,7±0,1
Внимание	86,0% (37)	1,35±0,14
Интеллект	41,8% (18)	0,47±0,09

типичными для поражения левой теменной доли. Таким образом, характер подобных ошибок говорит о преимущественном вовлечении в патологический процесс правой теменной доли и значительно меньшем вовлечении левой.

Другие нейропсихологические знаки, свидетельствующие о патологии теменных отделов головного мозга, встречались со следующей частотой: нарушение кинестетического праксиса (признаки афферентной апраксии) – в 53,5% случаев (0,74±0,12 балла), пространственного праксиса – у 62,8% больных (0,79±0,11 балла). При этом у 48,1% больных с нарушением пространственного праксиса наблюдались ошибки при расположении руки в заданной плоскости или в пробах Хэда, что является патогномоничным для поражения правой теменной доли, тогда как лишь у 14,8% пациентов дефекты обнаруживались в двуручных пробах. Они были обусловлены нарушением право-левой перешифровки и свидетельствовали о заинтересованности левой теменной доли.

В пробах на исследование чувства локализации прикосновения и дермолексии патология отмечалась в 65,1% случаев (0,93±0,15 и 1,05±0,17 баллов соответственно). Нарушения выявлялись на тыле левой кисти или на обеих руках, что свидетельствует о поражении правой теменной доли.

Дефекты счетных процессов (у больных исследовалось серийное отсчитывание от 100 по 7) были характерными для 58,1% (0,7±0,1) больных и проявлялись в 2 раза чаще ошибками в пределах десятка либо пропусками десятков, чем пространственными ошибками при переходе через десяток, что подчеркивало и в данном случае большую уязвимость правой теменной доли.

Одно из последних мест по частоте встречаемости и степени выраженности занимало интеллектуальное снижение (41,8%), которое проявлялось при исследовании наглядно-образного мышления, а именно в пробе на классификацию «4-й лишний», и свидетельствовало о патологии правой лобной доли. При этом степень выраженности нарушений была незначительной (0,47±0,09 в баллах).

Оценка динамики астенической симптоматики после месячной терапии Мексидолом® показала

Таблица 2. Оценка динамики высших корковых функций у больных алкогольной зависимостью в процессе лечения препаратом Мексидол® в целом по группе (n=43)

НАЗВАНИЕ ФУНКЦИИ	5-Е СУТКИ ЛЕЧЕНИЯ		30-Е СУТКИ ЛЕЧЕНИЯ	
	ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ НАРУШЕНИЙ, % (АБС.)	ВЫРАЖЕННОСТЬ НАРУШЕНИЙ В БАЛЛАХ (M±M) В ЦЕЛОМ В ГРУППЕ	ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ НАРУШЕНИЙ, % (АБС.)	ВЫРАЖЕННОСТЬ НАРУШЕНИЙ В БАЛЛАХ (M±M) В ЦЕЛОМ В ГРУППЕ
Чувство локализации	65,1% (28)	0,93±0,15	39,5% (17)	0,42±0,08**
Дермолексия	65,1% (28)	1,05±0,17	44,2% (19)	0,47±0,08**
Кинестетический праксис	53,5% (23)	0,74±0,12	53,5% (23)	0,6±0,09
Пространственный праксис	62,8% (27)	0,79±0,11	58,1% (25)	0,63±0,09
Конструктивный праксис	74,4% (32)	1,17±0,14	69,8% (30)	0,95±0,12
Слуховое восприятие невербальных стимулов	67,4% (29)	0,91±0,12	51,2% (22)	0,6±0,1
Непосредственная слухоречевая память	83,7% (36)	1,02±0,1	53,5% (23)	0,56±0,08***
Отсроченная слухоречевая память	74,4% (32)	1,21±0,15	69,8% (30)	1,05±0,14
Счетные операции	58,1% (25)	0,7±0,1	41,9% (18)	0,44±0,08*
Внимание	86,0% (37)	1,35±0,14	62,8% (27)	0,63±0,07***
Интеллект	41,8% (18)	0,47±0,09	41,9% (18)	0,44±0,08

*p <0,05; **p <0,01; ***p <0,001.

его высокую эффективность. В целом по группе выраженность астенической симптоматики снизилась с 2,19±0,08 до 0,58±0,11 балла (p <0,001). После курсового приема препарата у пациентов отмечалась следующая динамика клинических проявлений: субъективное улучшение самочувствия, значительное уменьшение слабости, утомляемости, нормализация сна, выравнивание настроения. Особенно существенной была динамика вегетативных нарушений, что клинически выражалось в нормализации артериального давления, частоты пульса и дыхания.

Следует подчеркнуть, что у больных с не резко выраженным астеническим синдромом указанная симптоматика практически полностью редуцировалась.

Анализ результатов нейропсихологического исследования пациентов в динамике (*табл. 2*) показал заметное достоверное улучшение функционального состояния головного мозга, которое проявлялось прежде всего улучшением умственной работоспособности, уменьшением или полным исчезновением истощаемости, значительной редукцией дефектов внимания (0,63±0,07 балла, p <0,001), улучшением счетных операций (0,44±0,08 балла, p <0,05), непосредственной слухоречевой памяти (0,56±0,08 балла, p <0,001). Столь же значимой была динамика снижения степени выраженности расстройств слухового восприятия невербальных стимулов (0,6±0,1 балла), дермолексии (0,47±0,08 балла, p <0,01), чувства локализации (0,42±0,08 балла, p <0,01) (см. *табл. 2*).

Исследование контрольной группы больных не показало статистически достоверных результатов улучшения когнитивных функций и астенического симптомокомплекса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги исследования, можно отметить, что наибольший эффект от лечения Мексидолом® наблюдался в структурах первого блока мозга, что проявилось в значительном улучшении, вплоть до полной нормализации тех высших корковых функций, за которые данные структуры являются ответственными: ускорение умственной деятельности, активация внимания, уменьшении психической истощаемости.

Несколько в меньшей степени редуцировались нарушения непосредственной слухоречевой памяти, слуховое восприятие невербальных стимулов, сложные виды чувствительности, связанные со структурами второго функционального блока мозга.

Что же касается особенностей динамики дисфункции определенных отделов мозга в процессе лечения, то следует подчеркнуть, что практически полностью нормализовалось состояние диэнцефальных структур и медиальных отделов височной доли, тогда как дисфункция правой теменной доли, хотя и в меньшей степени, оставалась и после курсового лечения больных.

Следует подчеркнуть, что результаты нейропсихологических тестов зависели, помимо непосредственного органического поражения отдельных структур мозга, также от степени выраженности астенических расстройств. При нерезко выраженных и в большей части случаев умеренно выраженных астенических расстройствах отмечалась нивелировка клинических проявлений и нормализация функционального состояния диэнцефальных отделов мозга. Тогда как при выраженной его степени, когда в процесс вовлекались уже новые мозговые структуры, полной редукции указанного состояния не наблюдалось, хотя отмечалась положительная динамика всех его составляющих.

Таким образом, проведение этого исследования показало высокую клиническую эффективность Мексидола® (даже при однократных курсах) для коррекции когнитивных нарушений и астенических расстройств в постабстинентном периоде у больных с алкогольной зависимостью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. Психофармакология, биология, наркология. 2001. Т. 1. № 1. С. 2–9.
2. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М.: Издательство Московского университета, 1973. 504 с.
3. Наркология: национальное руководство. Под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 720 с.
4. Оруджев Я.С., Иванчук Э.Г., Ростовщиков В.В. Нейропсихологические аспекты психоорганических расстройств различного генеза. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2004. № 12. С. 64–66.
5. Ростовщиков В.В., Иванчук Э.Г. О взаимосвязи психопатологических феноменов с нарушениями высших корковых функций при алкогольной зависимости. Тюменский медицинский журнал. 2013. Т. 15. № 1. С. 45–47.
6. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». Видаль Рус. 2016. 1240 с.
7. Хомская Е.Д. Нейропсихология. М.: Издательство Московского университета, 1987. 288 с.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® ПРИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОМ ГОЛОВОКРУЖЕНИИ

Л.В. РЫБАКОВА, Я.Ю. УДАЛОВА, Э.С. ШАЯХМЕТОВА, Н.В. БУДАКОВ
Иркутская городская клиническая больница № 8

В статье рассматриваются проблемы диагностики и терапии головокружений на примере опыта отделения неврологии Иркутской городской клинической больницы № 8. Эффект лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий при головокружении напрямую зависит от своевременности и точности постановки клинического диагноза, учета индивидуальных особенностей пациента, рациональности использования лекарственных препаратов и немедикаментозных мероприятий. Сочетание вестибулярной гимнастики с препаратом Мексидол® способствует улучшению функционального и эмоционального состояния больных с вестибулярной дисфункцией, а также повышает повседневную активность и в конечном итоге качество жизни таких пациентов. Наиболее выраженная динамика при терапии Мексидолом® отмечается в отношении таких симптомов, как снижение работоспособности, двигательной активности, головокружение, головная боль, нарушения памяти, тревожность, социальная дезадаптация.

Ключевые слова: периферическое головокружение, доброкачественное позиционное пароксизмальное головокружение, реабилитационный вестибулярный маневр, Мексидол®.

Диагностика и лечение головокружения – актуальная междисциплинарная проблема, имеющая важное медико-социальное значение. Ей уделяется большое внимание во всем мире. Достаточно сказать, что в последние годы как в России, так и за рубежом выполняются многочисленные отоневрологические, оториноларингологические и неврологические клинические исследования, регулярно проводятся обучающие семинары и научные форумы по различным аспектам вестибулярных расстройств. Жалоба на головокружение достаточно часто предъявляется пациентами, обращающимися за медицинской помощью.

В зависимости от локализации патологического процесса головокружение может быть центральным (от ядер вестибулярного нерва в стволе головного мозга до височных долей коры больших полушарий) и периферическим (если процесс локализуется во внутреннем ухе, вестибулярном нерве, мостомозжечковом углу и до ядер вестибулярного нерва в стволе головного мозга). При периферическом (лабиринтном) уровне поражения системное (векторное) приступообразное головокружение начинается остро и продолжается несколько дней. Как правило, оно настолько интенсивное, что пациент вынужден искать опору, садиться или ложиться, избегая резких движений и поворотов головы. Периферическое головокружение (вертиго) обычно сопровождается нарушением равновесия, походки, вегетативными расстройствами (тошнотой, многократной рвотой, повышенной потливостью, сердцебиением), снижением слуха и ушным шумом.

Центральное головокружение чаще несистемное, менее выраженное, но более постоянное и длительное; оно начинается постепенно, сопровождается умеренными нарушениями равновесия. Важно, что при этой форме головокружения выявляется очаговая неврологическая симптоматика.

ДИАГНОСТИКА ГОЛОВОКРУЖЕНИЙ

Для решения такой сложной задачи, какой является правильная диагностика головокружения, необходимо четко выполнить следующие условия: тщательно собрать анамнез, внимательно выслушать и проанализировать жалобы пациента, провести доступные диагностические приемы и изучить результаты дополнительных лабораторных и инструментальных методов обследования.

В отделение неврологии Иркутской городской клинической больницы № 8 поступают пациенты в плановом и экстренном порядке. Жалобы на головокружение предъявляют более 50% обращающегося населения. Экстренно пациенты поступают после консультации в первичном сосудистом отделении (ПСО), где им уже была проведена мультиспектральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга и исключено острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). При этом наиболее частый направительный диагноз в наше отделение – «дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), декомпенсация». За 2016 г. таких направительных диагнозов было 128. После проведения дополнительных обследований, включающих магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, ультразвуковую допплерографию (УЗДГ) магистральных артерий головы, рентгенографию шейного отдела позвоночника с функциональными пробами, консультацию кардиолога, окулиста, ЛОР-врача, и клинического минимума было выявлено, что:

- в 32% случаев вестибуло-атактический синдром обусловлен периферическим системным головокружением;
- в 15% отмечено сочетание ДЭ и периферического системного головокружения;
- в 8% выявлена ДЭ 1 степени с выраженными аффективными нарушениями в виде тревожно-невротического и тревожно-депрессивного синдрома;
- в 12% имелась декомпенсация ДЭ 3 степени на фоне длительного приема нейролептиков, фенобарбитала;
- в остальных случаях (33%) госпитализация обусловлена ДЭ 2 и 3 степени на фоне декомпенсации соматических заболеваний – артериальной гипертензии, ИБС, фибрилляции предсердий, сахарного диабета, заболеваний почек с хронической почечной недостаточностью (ХПН), обезвоживания.

ЛЕЧЕНИЕ ГОЛОВОКРУЖЕНИЙ

За последние годы возросло количество пациентов, поступающих в наше отделение с периферическим системным головокружением. При этом основные диагнозы, которые мы наблюдаем, – это лабиринтопатия, вестибулярный нейронит, доброкачественное позиционное пароксизмальное головокружение (ДППГ). Ведение больных этой группы мы осуществляем совместно с ЛОР-врачом. Он осматривает пациентов при поступлении и перед выпиской. При необходимости после выписки из стационара пациенты уходят к нему на амбулаторный этап наблюдения. Пациентам с ДППГ выполняется на этапе приемного покоя лечение по методу Epley, что приводит к полному излечению и не требует госпитализации. Примерно у трети из общего числа больных ДППГв течение 1–7 дней после проведения лечебной процедуры отмечались вестибулярные расстройства в виде нарушения равновесия, ощущения «укачивания», которые постепенно самостоятельно купировались. Скорее всего, подобные нарушения равновесия были следствием возврата фрагментов отолитовой мембраны в эллиптический мешочек.

Несмотря на то что основным лечебным мероприятием при ДППГ служит реабилитационный вестибулярный маневр, мы рекомендовали всем больным дополнительно пройти курс сосудистой, метаболической и нейропротективной терапии.Цель такой терапии – улучшение процессов микроциркуляции и метаболизма в отолитовой мембране для предотвращения отрыва от нее отдельных фрагментов. Пациентам с лабиринтопатией и вестибулярным нейронитом, помимо рекомендованного лечения бетагистином и вестибулярной гимнастики, мы так же активно назначаем препарат Мексидол®.

Использование Мексидола® в течение периода госпитализации (10–14 дней) в стандартной дозировке при периферических (лабиринтопатия, вестибулярный нейронит) и центральных кохлеовестибулярных расстройствах позволило добиться достоверных позитивных изменений остроты слуха, выраженности ушного шума и состояния вестибулярной функции в среднем у 80% пациентов. Данные показатели оценивались в динамике ЛОР-врачом. Мексидол® оказал позитивное влияние на больных, имеющих вестибулярные расстройства, уменьшая неуверенность при ходьбе, несистемное головокружение, ощущение потери чувства равновесия при ходьбе. Наиболее выраженная динамика при терапии Мексидолом® отмечается в отношении таких симптомов, как снижение работоспособности, двигательной активности, головокружение, головная боль, нарушения памяти, тревожность, социальная дезадаптация. Субъективный и объективный позитивный эффект при лечении этим препаратом наблюдается, как правило, к концу недели терапии. Эффективность применения Мексидола® повышает его использование в сочетание с курсом вестибулярной реабилитации, физиотерапевтическими процедурами и массажем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эффект лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий при головокружении напрямую зависит от своевременности и точности постановки клинического диагноза, учета индивидуальных особенностей пациента, рациональности использования

лекарственных препаратов и немедикаментозных мероприятий. Сочетание вестибулярной гимнастики с препаратом Мексидол® способствует улучшению функционального и эмоционального состояния больных с вестибулярной дисфункцией, а также повышает повседневную активность и в конечном итоге качество жизни таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бертон Мартин Дж. Головокружение: особенности диагностики и лечения. Лечащий врач. 1999. № 4. С. 58–60.
2. Благовещенская Н.С. Отоневрологические симптомы и синдромы. М., 1990. 190 с.
3. Брандт Т. Головокружение. М.: Практика. 2009. С. 200.
4. Веселаго О.В. Головокружение в неврологической практике. Лечащий врач. 2016. № 5. С. 35–40.
5. Дикс М.Р., Худ Дж.Д. Головокружение. М., 1989. С. 220–242.
6. Ерофеева С.Б. Место препарата мексидол в профилактике и лечении цереброваскулярных заболеваний. Фарматека. 2009. № 11. С. 34–38.
7. Морозова С.В. Особенности медикаментозной терапии периферических кохлеовестибулярных расстройств в возрастном аспекте. Справочник поликлинического врача. 2007. № 8. С. 36–40.
8. Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танашяни М.М. и соавт. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Атмосфера. Нервные болезни. 2006. № 1. С. 33–36.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОПАТИЙ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Т.Г. САКОВЕЦ
Казанский государственный медицинский университет

Статья посвящена спектру фармакологического действия и клиническим результатам применения препарата Мексидол® при нейропатических заболеваниях. Данные многочисленных исследований позволяют констатировать, что курсовое использование этого препарата эффективно при нейропатиях различной этиологии, что можно объяснить его антиоксидантными, противогипоксическими, нейропротекторными и другими свойствами.

Ключевые слова: нейропатия, свободно-радикальное окисление, Мексидол®.

Поражение периферической нервной системы, приводящее к развитию полинейропатии, обусловливает ограничение трудоспособности, инвалидизацию у этой категории больных. При учете клинической симптоматики у больных с нейропатией оценивается симметричность, распределение нейропатических нарушений, наследственность, повреждение как тонких, так и толстых (А-α и А-β) нервных волокон и наличие соответствующей клинической симптоматики.

В зависимости от остроты начала и течения полинейропатии разделяют на острые, подострые и хронические. Они широко представлены при эндокринологических нозологиях (гипертиреоидная, гипотиреоидная, диабетическая), системных заболеваниях (системная красная волчанка, склеродермия, узелковый периартериит), метаболических расстройствах (печеночные, амилоидные, уремические нейропатии), болезнях крови, парапротеинемии, интоксикациях (алкогольные, свинцовые, лекарственные нейропатии).

Острые нейропатии развиваются в течение определенного промежутка времени – от нескольких дней до месяца. Остро обычно развиваются токсические, сосудистые, аутоиммунные полинейропатии: полинейропатия Гийена–Барре, дифтерийная полинейропатия, паранеопластические нейропатии, полинейропатии токсического генеза (мышьяк, таллий, органические фосфаты, свинец, нитрофураны), порфирийная нейропатия, уремическая, гипогликемическая, пиридоксиновая нейропатии.

Подострые полинейропатии прогрессируют в течение срока от нескольких недель до 2 мес (но не более указанного периода развития симптоматики).

К хроническим относят воспалительные, метаболические и токсические полинейропатии, клиническая симптоматика которых развивается в течение нескольких месяцев или лет. Это хронические воспалительные демиелинизирующие полинейропатии, наследственные, диабетические, диспротеинемические, печеночные, гипотиреоидные нейропатии, полинейропатии при системных заболеваниях соединительной ткани, хронических заболеваниях легких, системном амилоидозе, тиаминдефицитарные нейропатии, паранеопластические нейропатии, нейропатии при дефиците витамина B_{12}, витаминной недостаточности (витамины группы В), токсические нейропатии (амидарон, изониазид, метронидазол, фенитоин, винкристин, фурадонин).

Клиническая картина полинейропатий зависит от того, какие волокна вовлекаются в процесс и какие морфологические изменения в них развиваются. Существуют три типа волокон:

- двигательные (толстые миелинизированные);
- чувствительные (толстые миелинизированные волокна, обеспечивающие глубокую чувствительность, а также тонкие миелинизированные и немиелинизированные волокна, проводящие болевую и температурную чувствительность);
- вегетативные (тонкие немиелинизированные волокна).

В клинической симптоматике полинейропатий могут преобладать сенсорные нарушения (уремическая, саркоидная, паранеопластическая, наследственная сенсорная, амилоидная, диабетическая, лепрозная нейропатии), моторные нарушения (свинцовая, диабетическая нейропатия, нейропатии при порфирии, дифтерии, злокачественных новообразованиях, болезнь Шарко–Мари, острая и хроническая демиелинизирующая полинейропатия, нейропатия при ботулизме), болевые проявления (идиопатическая болевая, диабетическая болевая полинейропатия, наследственные полинейропатии, нейропатии при заболеваниях соединительной ткани,

нейропатии при васкулитах и др.). Клинические особенности, характерные для разных вариантов нейропатии, приведены в *табл.*

Часто в патогенезе нейропатий важным звеном оказывается поражение мембран клеток, поражение нейронов агрессивными свободными ради-

Таблица. Некоторые паттерны полинейропатий (Overell J.R., 2011)

ВАРИАНТ	КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА	ДИАГНОЗ
A	Комбинированная, с поражением сенсорных и моторных нейронов, дистальная и/или проксимальная, симметричная, без вовлечения верхних конечностей, ненаследственная нейропатия	Острая или хроническая демиелинизирующая полинейропатия
B	Комбинированная, с поражением сенсорных и моторных нейронов, дистальная, асимметричная, без вовлечения верхних конечностей, ненаследственная нейропатия	1. Нейропатия с аксональным поражением: при системных или несистемных васкулитах, сахарном диабете (СД), саркоидозе, болезни Лайма, проказе, ВИЧ-инфекции, гепатите С. 2. Нейропатия с фокальным демиелинизирующим процессом (блоком проведения): мультифокальная приобретенная демиелинизирующая сенсорная или моторная полинейропатия (MADSAM), мультифокальная моторная нейропатия, множественные компрессионные нейропатии (часто при алкогольной и диабетической полинейропатии), наследственные нейропатии со склонностью к параличам от сдавления, лимфома*
C	Комбинированная, с поражением сенсорных и моторных нейронов, дистальная и/или проксимальная, асимметричная, без вовлечения верхних конечностей, ненаследственная нейропатия	Асимметричное дистальное и/или проксимальное с поражением сенсорных и моторных волокон часто определяется при поражении корешков или сплетений. Люмбосакральная плексопатия (идиопатическая, диабетическая) часто сопровождается болевым синдромом
D	Ненаследственная нейропатия с поражением моторных нейронов, дистальная, асимметричная	Болезнь мотонейрона, мультифокальная моторная нейропатия
E	Комбинированная, с поражением сенсорных и моторных нейронов, дистальная, симметричная, с вовлечением верхних конечностей, сопровождающаяся сенсорной атаксией, нейропатия	Нейропатия возникает при дефиците витамина B_{12}, также при наследственных заболеваниях – атаксии Фридрейха
F	Нейропатия с поражением сенсорных нейронов, без вовлечения верхних конечностей, сопровождающаяся сенсорной атаксией	Асимметричное нарушение проприоцептивной чувствительности без сопутствующих моторных нарушений лежит в основе сенсорной нейропатии (ганглиопатии), часто выявляется при паранеопластических процессах, синдроме Шегрена и характеризуется острым или подострым течением. Симметричные формы нейропатий выявляются при токсическом воздействии витамина B_6, химиотерапии либо являются идиопатическими

*Нейропатии при васкулитах являются болезненными, подострыми, тогда как MADSAM и наследственные нейропатии со склонностью к параличам от сдавления не сопровождаются алгическими феноменами, характеризуются хроническим течением.

калами (СР) в условиях гипоксии, что определяет целесообразность назначения в этих случаях препаратов с мультифакторным (multitargets) механизмом действия.

МЕКСИДОЛ®: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ

К числу несомненных достижений российской науки следует отнести разработку и внедрение в клиническую практику синтетических и природных антиоксидантов. Особое место среди них занимает Мексидол® – отечественный оригинальный препарат нового типа как по спектру фармакологических эффектов, так и по механизму действия. Впервые синтез производных 3-оксипиридина, аналогов Мексидола®, был осуществлен еще в начале 1960-х гг. в Институте биохимической физики РАН. Наличие в структуре Мексидола® сукцината имеет принципиальное значение для проявления фармакологических эффектов препарата, поскольку этот фрагмент молекулы функционально значим для многих процессов, протекающих в организме: в частности, сукцинат является субстратом для повышения энергетического обмена в клетке. Наиболее важные компоненты фармакодинамики Мексидола® – антиоксидантное, мембранотропное действие, способность модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов и восстанавливать нейромедиаторный баланс. Известно, что функционирование нейрональных мембран как целостных клеточных структур определяется согласованной работой совокупности химических и физических процессов, связанных с передачей информации. Необходимое для этой передачи сопряжение основных ее элементов (рецепторы, ионные каналы, ферменты) определяется в первую очередь структурно-функциональным состоянием липидного бислоя нейрональных мембран, осуществляющим регуляцию мембранных белков.

Одним из базисных процессов, принимающих участие в модифицирующем/повреждающем действии на клеточные структуры ЦНС, является свободно-радикальное окисление. Как известно, СР образуются в организме в результате метаболизма растворенного в тканях кислорода и представляют собой молекулы с неспаренным электроном на молекулярной или внешней атомной орбите, обладающие высокой реакционной способностью. Активные кислородные частицы – супероксид радикал, пероксид водорода, гидроксид радикал вызывают окисление мембранных липидов, белков, полисахаридов, нуклеиновых кислот. Как сильные окислители, СР могут вызвать необратимые изменения в структуре белков и нуклеиновых кислот, окисляя прежде всего остатки метионина, гистидина, цистеина, триптофана. Кислородные частицы инициируют цепную реакцию окисления липидов с образованием пероксильных и алкоксильных производных липидов, которые сами по себе активны и участвуют в распространении свободно-радикального инициирования. Действие Мексидола® направлено прежде всего на процессы свободно-радикального окисления (СРО) в биомембранах и внутри клетки. С одной стороны, он ингибирует процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), активно реагирует с первичными и гидроксильными радикалами пептидов; снижает повышенный при патологии уровень оксида азота (NO) в мозге, а с другой – повышает активность антиоксидантных ферментов, в частности супероксиддисмутазы, ответственных за образование и расходование перекисей липидов, а также активных форм кислорода.

Таким образом, Мексидол® можно обозначить как препарат «коктейльного» типа, который одновременно воздействует на несколько базисных мишеней. Благодаря своему механизму действия, Мексидол® обладает широким спектром фармакологических эффектов, реализуемых по крайней мере на двух уровнях – нейрональном и сосудистом. Это нейропротекторное, противогипоксическое, противоишемическое, ноотропное, вегетотропное, антистрессорное, анксиолитическое, противосудорожное, антиалкогольное, кардиопротекторное, антиатерогенное, геропротекторное и другие действия. Под влиянием препарата наблюдается улучшение микроциркуляции, улучшается жизнедеятельность различных систем организма, функционирование которых нарушается при старении. Следует подчеркнуть, что Мексидол® обладает наиболее выраженным эффектом при лечении различных заболеваний, протекающих с нейродегенерацией.

Целенаправленное изучение фармакокинетики Мексидола® проводили на пациентах с невротическими расстройствами, находящимися на лечении в стационаре (препарат назначался внутримышечно по 200–250 мг 2 раза в сутки). Анализ параметров препарата как при однократном, так и курсовом применении показал, что концентрация Мексидола® в крови нарастает довольно быстро, достигая максимума в среднем через 0,58 ч. В то же время Мексидол® быстро элиминируется из крови и через 4 ч уже практически не регистрируется. Фармакокинетические профили препарата как при однократном, так и при хроническом введении достоверно не отличались. Изучение экскреции Мексидола® с мочой показало, что он выводится как в неизмененном виде, так и в виде глюкуроноконъюгата, который составляет значительное количество.

При алкогольной и диабетической полинейропатии патогенетически обоснованным считается назначение α-липоевой кислоты (α-LA), обла-

дающей антиоксидантной активностью. В свете этого факта при нейропатических нарушениях целесообразно назначение и Мексидола® – производного 3-оксипиридина, обладающего выраженной антиоксидантной, антигипоксантной активностью и большой широтой терапевтического действия. Неслучайно препарат нашел эффективное применение в коррекции неврологических осложнений сахарного диабета.

Хемореактомный анализ показал, что этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол®) в сравнении с контрольными молекулами (холина альфосцерат, пирацетам, глицин, семакс) может проявлять следующие свойства:

- агонизм ацетилхолиновых и ГАМКа-рецепторов;
- ингибирование синтеза провоспалительных простагландинов;
- нейропротекцию с нейротрофическим действием;
- ингибиторование коагуляции;
- гипогликемическое и гиполипидемическое действие.

От молекул сравнения Мексидол® отличает лучший профиль безопасности, обусловленный, в частности, меньшим воздействием на серотониновые, дофаминовые и адренергические рецепторы, меньшей степенью взаимодействия с калиевыми каналами сердца, ферментами МАО и цитохромами Р450.

Мексидол® обладает также обезболивающим действием, что может использоваться в лечении алгических феноменов при болевых нейропатиях различной этиологии. При внутривенном введении 100 мг/кг препарат, в отличие от цитофлавина (1 мл/кг внутривенно) и реамберина (100 мг/кг внутривенно), повышает порог болевой чувствительности при электрическом раздражении пульпы зуба. Мексидол® в дозе 200 мг/кг внутрибрюшинно также оказывает отчетливое болеутоляющее действие в тесте вокализации у крыс. В реализации этого действия вовлечены NMDA-рецепторный комплекс и ГАМКа-рецепторы. Также показано, что Мексидол® при микроионофоретическом подведении угнетает спонтанную и вызванную (ноцицептивным электрокожным раздражением задней конечности) активность большей части нейронов сенсомоторной коры большого мозга и заднего вентрального ядра таламуса у кроликов. При этом на фоне действия блокаторов МК-801 и ГАМКа-рецепторов (бикукуллин, пикротоксин) указанное влияние Мексидола® (почти у 80 и 60% клеток соответственно) полностью предотвращалось или существенно ослаблялось. Следовательно, действие Мексидола® на нейронном уровне реализуется путем ингибирования ионных токов через каналы NMDA-рецепторного комплекса и через ГАМКа-бензодиазепин-рецепторный комплекс.

БАЗА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Изучено влияние оригинальных отечественных антиоксидантов – производных 3-окспиридина и янтарной кислоты (эмоксипина, реамберина и Мексидола®) – на расстройства метаболизма, условно рефлекторного обучения и мотивированного поведения крыс при аллоксановом диабете. Установлено, что 7-дневное применение Мексидола® нормализует поведение больных животных в «открытом поле» и существенно повышает качество формирования условного рефлекса активного избегания. Мексидол® не уступал α-LA по эффективности при экспериментальной терапии расстройств поведения и условно рефлекторного обучения при аллоксановом диабете. Препарат оказывает одновременное корригирующее влияние на изученные проявления церебральной дисфункции, гипергликемию и дислипидемию и характеризуется наилучшим сочетанием позитивных метаболических и психотропных эффектов при экспериментальном сахарном диабете.

Ограничение свободно-радикальных процессов, ускорение внутриклеточного метаболизма глюкозы с потенцированием энергообеспечения тканей благоприятно влияют на углеводный обмен, существенно расширяют возможности профилактики и лечения диабетической полинейропатии как одного из часто выявляемых хронических осложнений у больных СД 2 типа, что позволяет использовать Мексидол® в комплексной терапии диабета.

В рамках краткосрочного проспективного плацебо-контролируемого простого слепого рандомизированного исследования проведена оценка влияния препарата Мексидол® на выраженность невропатической симптоматики и сопутствующих тревожно-депрессивных расстройств у больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы (СДС). Полученные результаты свидетельствуют о клинической эффективности Мексидола® в лечении дистальной сенсомоторной невропатии у больных СДС. Включение препарата в стандартную схему терапии невропатической и нейроишемической форм СДС объективно уменьшает проявления как неврологического дефицита, так и симптоматической дизестезии. Кроме того, применение Мексидола® при гнойных осложнениях СДС препятствовало развивающейся антиоксидантной недостаточности и формированию окислительного стресса, что определяло его положительный клинический эффект.

Доказана патогенетическая эффективность комплексной схемы лечения больных СДС с одновременным применением Мексидола® и α-ЛК вследствие существенного снижения концентрации продуктов ПОЛ, а также восстановление активности антиоксидантной защиты.

Проведено исследование влияния Мексидола® и α-ЛК на выраженность кардиоваскулярных расстройств и сопутствующие нарушения аффективного статуса у больных сахарным диабетом. Установлено, что 14-дневное применение Мексидола® (по 300 мг/сут) и α-LA (по 600 мг/сут) оказало позитивное влияние на динамику депрессивного чувства вины, связанное с равновыраженным уменьшением длительности интервала QTn. Кроме того, Мексидол® снижал склонность пациентов к постуральной гипотензии, а α-ЛК корригировала проявления диастолической дисфункции миокарда, способствовала нормализации транспульмонального кровотока и уменьшала гликемию в одной из точек суточного профиля.

В проспективном плацебо-контролируемом исследовании изучалось влияние эмоксипина, реамберина и Мексидола® на выраженность нейропатической и тревожно-депрессивной симптоматики с одновременной оценкой показателей системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» (ПОЛ-АОЗ) у больных сахарным диабетом с СДС. Установлено, что применение всех изученных средств на протяжении 14 дней приводит к достоверному уменьшению проявлений диабетической нейропатии и купированию сопутствующих тревожно-депрессивных расстройств. Показано, что позитивный клинический эффект эмоксипина и реамберина связан со стимуляцией АОЗ и ограничением ПОЛ. Мексидол® не уступал эмоксипину и реамберину по клинической эффективности, но не изменял показатели системы ПОЛ-АОЗ по сравнению с плацебо.

При экспериментальном сахарном диабете в ходе сравнительного исследования влияния производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипина, реамберина и мексидола) на проявления тревоги и интенсивность гипергликемии доказаны анксиолитический и антидепрессивный эффекты производных 3-оксипиридина (в частности, Мексидола®). В качестве контрольного лекарственного средства использовалась α-LA. Мексидол® в дозах, эквивалентных терапевтическому диапазону α-LA, при введении в течение 14 дней значительно уменьшал проявления тревоги и депрессии у крыс с аллоксановым диабетом. Интенсивность транквилизирующей активности Мексидола® была аналогична интенсивности α-LA, тогда как тиоаналаптическая активность (когда препараты вводились в максимальных дозах крысам с экспериментальным СД) была выше. Как Мексидол®, так и α-LA во всех изученных дозах значительно уменьшали гипергликемию при аллоксановом диабете.

Исследовано действие известных биоантиоксидантов различного спектра действия на функцию ключевого фермента сорбитолового пути обмена глюкозы – альдозоредуктазу (в частности, Мексидола®). Показано, что он тормозит функцию альдозоредуктазы. При этом действие препарата на ферменты не конкурентно и обратимо. В целом молекулярные механизмы действия биоантиоксидантов могут быть связаны как с участием кофермента альдозоредуктазы в побочных реакциях переноса электронов с их свободно-радикальных форм на кислород, так и с изменением радикального статуса белка.

Мексидол® используется в лечении повреждений нейронов зрительного нерва различной этиологии, хронической токсической алкогольно-табачной оптической нейропатии. Для этого в стационаре в течение 10 дней больному вводят внутривенно Ноотропил® и Церебролизин® (по 5–10 мл), внутримышечно Глутоксим® (по 2,0 мл) и Мексидол® (по 1,0–2,0 мл), парабульбарно дексаметазон (по 0,5 мл), внутрь Гептрал® (по 1 таб. 3 раза в день).

Одно из проспективных однократных плацебо-контролируемых рандомизированных исследований было посвящено влиянию внутривенных вливаний Мексидола® на динамику электрофизиологического профиля зрительного нерва и индексы скорости кровотока в глазных и орбитальных артериях в корреляции с изменением фоточувствительности сетчатки, остротой зрения и размером зрительного поля. При сравнении со стандартным лечением первичной открытоугольной глаукомы было обнаружено, что 14-дневный курс внутривенных инфузий Мексидола® в дозе 300 мг в сутки вызывает депрессию порога электрической чувствительности зрительного нерва и расширение общего зрительного поля (16 мм^2 тест-стимула). Эти эффекты не были связаны с изменениями скорости кровотока в глазных и орбитальных артериях, были временными и достигли начальных показателей через 3 мес после окончания терапии. Отложенный вазотропный эффект Мексидола® проявляется в увеличении скорости кровотока в центральной ретинальной артерии через 90 дней после окончания инфузий.

У пациентов с первичным гипотиреозом часто наблюдаются нейропатии на фоне нарушений метаболического гомеостаза, для коррекции которых в комплексе с другими средствами могут быть использованы антиоксиданты, в частности Мексидол®. Также характерное для данной патологии ухудшение показателей электронейромиографии при полинейропатии имеет тенденцию к нормализации на фоне применения Мексидола®.

Существенное преимущество Мексидола® заключается в том, что он является малотоксичным препаратом, с большой терапевтической широтой, практически не обладает побочными эффектами, характерными для традиционных нейропсихотропных препаратов, в частности, не оказывает

седативного, мышечно расслабляющего, стимулирующего, эйфоризирующего действия, а также не вызывает нежелательных реакций, свойственных нейропротекторным препаратам.

Благоприятный эффект Мексидола® при лечении нейродегенеративных заболеваний определяется его комплексным механизмом действия и прежде всего антиоксидантными (ингибирование как ферментативных, так и неферментативных процессов ПОЛ, снижение уровня NO, повышение активности антиоксидантных ферментов) и мембранопротекторными (уменьшение вязкости и увеличение текучести мембраны, изменение фосфолипидного состава) свойствами, а также способностью влиять на энергетический баланс клетки. Антиоксидантное и мембранопротекторное действие Мексидола® ограничивает разрушающее действие продуктов ПОЛ и способствует стабилизации биомембран клеток, сохранению их упорядоченной структурно-функциональной организации, необходимой для функционирования мембраносвязанных рецепторных комплексов, ферментов и ионных каналов.

Таким образом, использование Мексидола® эффективно при нейропатиях различной этиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т.А. Мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. Поликлиника. 2009. № 5. С. 32–36.
2. Вансович В.Е., Защук Р.Г. Таврический медико-биологический вестник. 2012. Т. 15. № 2–3. С. 55–57.
3. Волчегорский И.А., Москвичева Л.Г., Чащина Е.Н. Эффективность производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты у больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы. Клиническая медицина. 2004. Т. 82. № 11. С. 31–35.
4. Волчегорский И.А., Москвичева Л.Г., Чащина Е.Н. Влияние препарата Мексидол на проявления дистальной симметричной полиневропатии у больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы. Фарматека. 2007. № 20. С. 76–79.
5. Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю. Антиоксиданты при экспериментальном сахарном диабете. Проблемы эндокринологии. 2008. Т. 54. № 5. С. 43–50.
6. Горшков И.П., Черных Т.М. Опыт применения этилметилгидроксипиридина сукцината в сочетании с в-витаминоподобными веществами в терапии больных сахарным диабетом 2-го типа с диабетической полинейропатией. Молодой ученый. 2015. № 22. С. 255–260.
7. Иолева Е.Э. Способ лечения хронической токсической алкогольно-табачной оптической нейропатии: патент на изобретение № 2440074, Россия. 2012. Дата регистрации: 15.07.2010. Номер заявки: 2010129191/14.
8. Колядич М.И., Шапошник И.И. Коррекция кардиоваскулярных расстройств у больных сахарным диабетом с сопутствующей депрессивной симптоматикой. 2013. № 2. С. 15–19.
9. Кузнецова Е.Б., Шоломов И.И., Герасимов С.В. и соавт. Опыт применения мексидола в комплексном лечении больных с полинейропатиями при первичном гипотиреозе. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114. № 4. С. 97–99.
10. Татьяненко Л.В., Богданов Г.Н., Варфоломеев В.Н. Биоантиоксиданты как ингибиторы альдозоредуктазы. Химико-фармацевтический журнал. 1996. Т. 30. № 6. С. 9–11.
11. Торшин И.Ю., Громова О.А., Сардарян И.С. и др. Сравнительный хемореактомный анализ мексидола. Фаркакокинетика и фармакодинамика. 2016. № 4. С. 19–30.
12. Юсупова Ш.Ю., Абдуллоев В.А., Набиев М.Х. и соавт. Особенности диагностики лечения синдрома взаимного отягощения у больных с гнойно-септическими осложнениями сахарного диабета в условиях высокогорья. Научно-медицинский журнал «Вестник Авиценны» Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали Ибни Сино. 2014. № 3. С. 31–35.
13. Яснецов В.В., Просвирова Е.П., Мотин В.Г. и соавт. Исследование болеутоляющих свойств сукцинатсодержащих препаратов. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013. Т. 76. № 4. С. 11–14.
14. Overell J.R. Periferal neuropathy: pattern recognition for the pragmatist. Pract Neurol. 2011; 56: 62–70.
15. Torshin I.Y., Gromova O.A., Sardaryan I.S. et al. A comparative chemoreactome analysis of mexidol. Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova. 2017; 117 (1, suppl. 2): 75–83.
16. Volchegorskiĭ I.A., Tur E.V., Soliannikova O.V. et al. The influence of water soluble antioxidant agent (mexidol) on optic nerve and blood flow velocity in ocular and orbital arteries in patients with primary open-angle glaucoma. Vestn Oftalmol. 2012; 128 (4): 35–38.
17. Volchegorskii I.A., Miroshnichenko I.Y., Rassokhina L.M. et al. Anxiolytic and antidepressant effects of emoxipine, reamberin and mexidol in experimental diabetes mellitus. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2017; 117 (5): 52–57.

ОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ И НАРУШЕНИЯ РЕЧИ

М.Н. САФРОНОВА[1, 2], А.В. КОВАЛЕНКО[2, 3], О.А. МИЗЮРКИНА[3]
[1]ГАУЗ Кемеровской области «Областной клинический госпиталь для ветеранов войн»
[2]ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России
[3]ФГБУ «НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» г. Кемерово

Цель исследования – оценить влияние курсового лечения Мексидолом® на восстановление речи в остром периоде инсульта.

Материал и методы. Обследовано 100 пациентов (медиана возраста – 67 (59; 74) лет) с острым левополушарным ишемическим и геморрагическим инсультами и наличием моторной или сенсомоторной афазии. Оценивалась эффективность применения препарата Мексидол® в восстановлении речевой функции.

Результаты. Применение Мексидола® в дозе 400–500 мг в сутки в течение 3 нед оказывало положительное влияние на прогноз речевой реабилитации в сравнении с больными, не получавшими нейропротективной терапии (p=0,0001).

Заключение. На основании полученных результатов можно обоснованно говорить о лучшем восстановлении речи при применении Мексидола®.

Ключевые слова: афазия, инсульт, Мексидол®.

Ежегодно в мире инсульт переносят около 10 млн человек, в России – более 450 тысяч. В России это заболевание занимает 2-е место в структуре причин общей смертности населения, уступая лишь смертности от ИБС. Инвалидизация вследствие инсульта составляет 3,2 человек на 10 000 населения в год и занимает по этому показателю первое место (40–50%) среди других заболеваний.

Существенный вклад в инвалидизацию больных после инсульта вносят расстройства речи по типу афазии – нарушение сформировавшейся речи, возникающее при очаговых поражениях коры и прилежащей подкорковой области доминантного полушария головного мозга, являющееся системным расстройством речевой деятельности при сохранности элементарных форм слуха и движений речевого аппарата. По данным Л.Г. Столяровой, тотальная и сенсорная афазии в остром периоде отмечаются у 84% пациентов с геморрагическим и у 50% с ишемическим инсультом в случае поражения левого полушария. Через несколько месяцев сенсомоторная афазия остается у 12–13% больных. По результатам исследований М.К. Бурлаковой, через 2 нед после инсульта у 62,8% больных имеет место моторная или сенсомоторная, а у 18,8% – тотальная или сенсорная афазия.

При развитии ишемического инсульта (ИИ) запускается каскад патобиохимических изменений, обусловленный снижением церебрального кровообращения, что в итоге вызывает необратимые повреждения нервной ткани по механизмам некроза и апоптоза. В течение первых 3 ч происходит резкое снижение мозгового кровотока и развивается энергетический дефицит в ткани мозга. Через 3–6 ч наблюдается глутаматная «эксайтотоксичность», внутриклеточное накопление кальция и лактатацидоз, угасающие к концу первых суток. Отдаленные последствия ишемии начинают проявляться на 2–3-м часу, а максимально выражены через 12–36 ч (повышение синтеза NO, оксидантный стресс, локальное воспаление, микроциркуляторные нарушения, повреждение гематоэнцефалического барьера) и на 2–3-е сутки (апоптоз). Эта серия взаимосвязанных изменений получила название «ишемический каскад».

До настоящего момента в медицинских кругах широко обсуждается проблема применения препаратов нейропротективного действия в остром периоде инсульта, их влияние на восстановление нарушенных функций. Механизмы нейропротекции разнообразны в той же мере, что и механизмы ишемического каскада. Большинство авторов склоняется к мнению, что раннее назначение нейропротекторов позволяет улучшить прогноз, увеличить период «терапевтического окна», уменьшить размеры очага повреждения головного мозга.

Специфического медикаментозного лечения геморрагического инсульта не существует. Основное направление медикаментозной терапии данной патологии в остром периоде, как и в

случае ИИ, – это главным образом предупреждение вторичного повреждения мозговой ткани, которое обусловлено снижением притока крови к головному мозгу и нарушением перфузии.

Поэтому в настоящее время активно ведется поиск эффективных лекарственных средств для первичной и вторичной нейропротекции, проводятся исследования, доказывающие необходимость назначения препаратов метаболического, антиоксидантного, ноотропного, нейротрофического действия в остром периоде острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Механизм действия этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидол®) обусловлен его антиоксидантным, антигипоксическим и мембранопротекторным действием. Препарат ингибирует перекисное окисление липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, повышает соотношение «липид–белок», уменьшает вязкость мембраны, увеличивает ее текучесть, усиливает компенсаторную активацию аэробного гликолиза и снижает степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, активирует энергосинтезирующие функции митохондрий. Благодаря мультимодальному механизму действия Мексидол® получил широкое применение в практике лечения инсультов.

Цель исследования – оценить влияние курсового лечения Мексидолом® на восстановление речи в остром периоде инсульта.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было обследовано 100 пациентов (54 мужчины и 46 женщин), поступивших в неврологическое отделение Кемеровского кардиологического центра с диагнозом ОНМК. Медиана возраста в общей группе составила 67 (59; 74) лет.

Критериями включения в исследование были ишемический или геморрагический инсульт до 24 ч от момента появления первых симптомов, наличие речевых нарушений по типу афазии, исходная тяжесть инсульта от 9 до 20 баллов по шкале NIHSS, отсутствие указаний на когнитивные нарушения в анамнезе. К критериям исключения относились транзиторная ишемическая атака, повторное нарушение мозгового кровообращения, указание на тяжелую черепно-мозговую травму или нейроинфекцию в анамнезе, наличие очаговых изменений головного мозга по результатам нейровизуализации в сроки, предшествующие началу терапии, нарушения сознания, наличие постинсультных депрессивных расстройств (>6 баллов по Шкале депрессии Гамильтона, HDRS).

Все больные были обследованы на наличие атеросклеротического процесса в экстракраниальных сосудах методом цветного дуплексного сканирования. Всем пациентам проводилась нейровизуализация головного мозга методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и/или магнитно-резонансной терапии (МРТ) для оценки объема и локализации очага поражения.

Нарушения речи у больных были представлены моторной и сенсомоторной афазиями. На первом этапе исследования в течение первых суток от начала заболевания все пациенты осматривались неврологом и логопедом: оценивалась исходная степень тяжести инсульта и афатических расстройств, выполнялось тестирование на нарушение экспрессивной и импрессивной речи, определялся тип афазии. Оценка речевых нарушений проводилась с использованием стандартного опросника речи (Speech Questionnaire, ΔSQ, по N.D. Lincoln, 1982; D. Wade, 2000), содержащего 14 вопросов для исследования экспрессивной речи и 5 – для импрессивной. Максимальная степень выраженности афазии соответствует 0 баллов, минимальная – 19.

В течение последующих трех недель больные получали весь комплекс предусмотренных стандартами лечебных мероприятий, включающих в том числе логопедические занятия по восстановлению речи, чтения и письма. 50 пациентов получали нейропротективную терапию препаратом Мексидол® в дозе 5 мл (250 мг) внутривенно капельно 2 раза в сутки в течение 10 дней, с последующим переходом на таблетированную форму по 125 мг (1 таб.) 3 раза в сутки до окончания 3-недельного курса лечения. Группу сравнения составили 50 пациентов, которые не получали в лечении препараты нейропротективного ряда.

На втором этапе оценивался уровень восстановления речевой функции у обследуемых больных на 21-е сутки от начала заболевания после проведенного курса нейрометаболической терапии и логотерапии. Степень восстановления речи характеризовалась приростом балла по шкале Опросника речи (ΔSQ) от исходного уровня.

Исследуемые группы больных были сопоставимы по возрастно-половому составу, исходной тяжести речевых нарушений, объему очага поражения головного мозга (*табл.*).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 22. Характер распределения количественных признаков оценивался с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку распределение признаков во всех исследуемых группах отличалось от нормального, количественные признаки описаны с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й, 75-й процентили) в формате Me (LQ; UQ). В работе был использован стандартный опросник речи, имею-

Таблица. Возрастно-половой состав, сравнительные характеристики групп больных в исследовании

ГРУППЫ	С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕКСИДОЛА®	БЕЗ НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ	P
Количество наблюдений, n	50	50	
Возраст, лет Me (LQ; UQ)	65 (56; 73,25)	68 (59,75; 74)	0,438
Мужчины, абс. (%)	29 (58)	25 (50)	0,422
Женщины, абс. (%)	21 (42)	25 (50)	
Исходный уровень афазии, баллы Me (LQ; UQ)	10,5 (7; 12)	10 (8; 114)	0,222
Прирост балла Me (LQ; UQ)	6 (5; 7)	4 (3; 5)	0,0001*

Примечание: * – статистически значимые различия.

щий дискретные шкалы. С учетом того что дискретные признаки не могут иметь нормального распределения, они также описаны медианой (Me), интерквартильным размахом и представлены в формате Me (LQ; UQ).

При статистической обработке данных применялись методы непараметрической статистики: для сравнения нескольких независимых групп (при числе значений признака более 5) – ранговый дисперсионный анализ Краскела–Уоллеса (H), для двух независимых выборок – критерий Манна–Уитни (U). Качественные признаки представлены в формате абсолютной и относительной величины (частоты). Сравнение частот проводилось с использованием критерия Пирсона χ^2. При проверке нулевых гипотез критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости (p) статистического критерия этой величины принималась нулевая гипотеза.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У обследуемых пациентов чаще страдала экспрессивная функция речи: речевые расстройства были представлены моторной афазией в 51 случае и сенсомоторной у 49 пациентов.

Группа больных, получавших Мексидол® в указанной дозе, включала 50 человек: 21 женского пола, 29 мужского (42 и 58% соответственно). Средний возраст составил 65 (56; 73,25) лет. Средний балл исходного уровня речевых расстройств в этой группе составил 10,5 (7; 12), медиана прироста балла – 6 (5; 7).

В группу пациентов, не получавших нейропротекторы, вошли 50 человек: 25 женщин и 25 мужчин (50% в каждой группе соответственно). Медиана возраста в группе составила 68 (59,75; 74) лет. Средний балл исходного уровня афатических нарушений в этой группе был равен 10 (8; 11), медиана прироста балла – 4 (3; 5).

При сравнении показателей прироста балла в данных двух группах в первой группе показатель ΔSQ был значимо выше, чем во второй (p=0,0001), что в целом говорит о лучшем восстановлении речевой функции при применении Мексидола® в рекомендуемой дозе 400–500 мг в сутки (см. *табл.*).

Клинически при логопедическом обследовании у больных к 21-м суткам от начала терапии Мексидолом® наблюдалось улучшение как сенсорного, так и моторного компонентов речи. При этом сенсорные нарушения, как правило, регрессировали раньше моторных. Улучшалась спонтанная, повторная, автоматизированная речь, чтение и письмо, понимание ситуативной речи, появлялась возможность правильного выполнения команд, восстанавливалась номинативная функция речи в виде улучшения подбора слов и названий, наблюдалась тенденция к уменьшению количества вербальных и литеральных парафазий, персевераций, речевых эмболов, эхолалии, логореи. При этом речь становилась более модулированной, эмоционально окрашенной, постепенно расширялся словарный запас.

В ранее проведенных исследованиях выявлено, что включение Мексидола® в схему комплексного восстановительного лечения ОНМК улучшает результаты реабилитации пациентов, способствуя увеличению степени восстановления неврологических функций и повышению уровня бытовой адаптации. Согласно результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности Мексидола® в остром периоде ИИ раннее (в первые 6 ч) начало терапии препаратом ускоряет восстановительную динамику и улучшает исход заболевания. Аналогичные результаты были получены С.А. Румянцевой и соавт.: у 200 больных, получавших в остром периоде ИИ Мексидол® в дозе 300 мг в сутки в течение 10 дней, был отмечен более быстрый регресс очаговой неврологической симптоматики, особенно в случаях начала лечения в первые 2–6 ч заболевания.

В работе В.В. Ковальчука установлена эффективность Мексидола® в отношении устранения синдрома неглекта и «отталкивания», значитель-

но снижающих эффективность реабилитационных мероприятий. В исследовании М.А. Луцкого в группе пациентов, получавших Мексидол®, отмечены снижение интенсификации свободно-радикального окисления липидов и белков и нивелирование функционального дисбаланса в неферментативном звене эндогенной системы антиоксидантной защиты. Клинически было отмечено уменьшение значений шкал NIHHS и Рэнкин на 11-й день терапии.

Также существуют работы, посвященные изучению эффективности применения Мексидола® в сочетании с тромболитической терапией (ТЛТ) [14, 20], которые подтверждают его положительный терапевтический эффект. ТЛТ в сочетании с Мексидолом® создает условия не только для восстановления неврологического статуса, но и для предотвращения реакций вторичного повреждения головного мозга.

Фармакологические особенности Мексидола® позволяют использовать его не только в монотерапии, но и в комбинации с другими лекарственными средствами, обладающими нейропротективной активностью. В одном из исследований, включавшем 62 пациента с последствиями инфаркта головного мозга, на фоне комплексного лечения с применением препаратов Кортексин® и Мексидол® показано, что использование данной комбинации способствует уменьшению жалоб, улучшению неврологического дефицита, когнитивного и эмоционального статуса пациентов. В большей степени положительная динамика отмечалась при исследовании внимания, скорости психических реакций, уровня тревожности и речевой активности. В исследовании Г.И. Ижбульдиной было установлено положительное терапевтическое действие сочетания Мексидола® и Церебролизата по сравнению с группой больных, получавших только Церебролизат. У больных, леченных Мексидолом®, наблюдалось более быстрое восстановление сознания, уменьшение неврологического дефицита, особенно заметное улучшение речи, возникала возможность ранней активизации.

В нашей же работе рассматривается изолированно динамика регресса постинсультных афатических расстройств. Речевая реабилитация более длительна, чем реабилитация двигательных, чувствительных, вестибулярных и других постинсультных расстройств в связи со сложностью организации речевой функции. Поэтому при комплексной оценке восстановления неврологического дефицита после инсульта общие показатели динамики восстановления могут быть выше за счет более быстрого регресса нарушений перечисленных функций, при этом речевые расстройства могут быть скорректированы лишь незначительно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало эффективность курсового применения Мексидола® в лечении постинсультных афазий. Использование препарата в дозе 5 мл (250 мг) внутривенно капельно 2 раза в сутки в течение 10 дней с последующим переходом на таблетированную форму по 125 мг (1 таб.) 3 раза в сутки до окончания 3-недельного курса лечения оказывало положительное влияние на прогноз речевой реабилитации.

Таким образом, для больных в остром периоде инсульта чрезвычайно важно назначение препаратов с антиоксидантным и антигипоксантным механизмом действия для увеличения устойчивости ткани головного мозга к гипоксии, что, в свою очередь, создает условия для ускорения восстановительных процессов, корректной работы собственных компенсаторных систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алифирова В.М., Антухова О.М. Инсульт. Эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2009. 292 с.
2. Бурлакова М.К. Речь и афазия. М.: Медицина, 1997.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. С. 245–249.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Киликовский В.В., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. Проблема инсульта в Российской Федерации. Качество жизни. 2006. № 2. С. 10–14.
5. Гусев Е.И., Чуканова А.С. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115. № 3. С. 4–8.
6. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Иванова К.В. Эволюция оптимизации лечения инсультов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 8–2. С. 49–58.
7. Ижбульдина Г.И. Изменения системы гемостаза и свободно-радикального окисления липидов в остром периоде ишемического инсульта на фоне нейропротективной терапии. Журнал неврологии и психиатрии. 2012. Т. 3. № 2. С. 31–37.
8. Инсульт: Руководство для врачей. Под ред. Л.В. Стаховской, С.В. Котова. М.: МИА, 2014.

9. 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. Т. 111. № 12–2. С. 52–57.
10. Кузнецова Е.Б., Салина Е.А., Шоломов И.И. Возможность коррекции когнитивных нарушений в ходе комплексного лечения больных с последствиями инфаркта головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115. №11–1. С. 103–106.
11. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Юрченко Ф.В. Мексидол в реабилитации больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт. Фарматека. 2009. № 15. С. 111–114.
12. Луцкий М.А. Анализ эффективности мексидола в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом. Журнал неврологии и психиатрии. 2010. № 4. Вып. 2. С. 57–59.
13. Мельникова Е.В., Вознюк И.А. Эффективность нейропротекции при ишемическом инсульте. Нейропротекция острой и хронический недостаточности мозгового кровообращения. Под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2007. С. 81–88.
14. Мусин Ш.Г. Опыт применения мексидола при тромболитической терапии ишемического инсульта. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Прил. 1. С. 37–40.
15. Неврология: национальное руководство. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 29–31.
16. Нейропротекция: модели, механизмы, терапия. Под ред. М. Бэра; пер. с англ.; под ред. В.П. Зыкова, П.Р. Камчатнова. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. 429 с.
17. Румянцева С.А., Евсеев В.Н., Елисеев Е.В. Антиоксидантная терапия при остром ишемическом инсульте. Актуальные вопросы неврологии. 2009. № 3. С. 8–12.
18. Скворцова В.И., Стаховская Л.В. и соавт. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. Журнал неврологии и психиатрии. 2006. № 18. С. 47–54.
19. Столярова Л.Г., Шохор-Троцкая М.К. Особенности динамики речи у больных с различными вариантами моторной афазии при инсульте. Журнал неврологии и психиатрии. 1981. № 1. С. 10–15.
20. Чефранова Ж.Ю., Макотрова Т.А., Удачин В.А., Колединцева Е.В. Оценка эффективности применения мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом. Журнал неврологии и психиатрии. 2012. Т. 112. № 4. С. 49–52.
21. Чупров Л.Ф. Терминологический словарь по логопедии и нейропсихологии (учебно-методическое пособие). М.: Изд-во «Книжный перекресток», 2012. 84 с.
22. Шамалов Н.А., Шетова И.М. Комбинированная цитопротекция в лечении нарушений мозгового кровообращения. Эффективная фармакотерапия. 2011. № 3. С. 12–14.
23. Dirnagl U., Iadecola C., Moskowitz M.A. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. Trends Neurosci. 1999; 22: 391–397.
24. Majid A. Neuroprotection in stroke: past, present, and future. ISRN Neurol. 2014; 2014: 515-716.
25. Namura S., Ooboshi H., Liu J. et al. Neuroprotection after cerebral ischemia. Ann NY Acad Sci. 2013; 1278: 25–32.
26. Nowak T.S., Jacewicz M. The heat shock/stress response in focal cerebral ischemia. Brain Pathol. 1994; 4: 67–76.

НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ С СОПУТСТВУЮЩИМ СИНДРОМОМ ВЕГЕТОСОСУДИСТОЙ ДИСТОНИИ У РАБОТНИКОВ ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНОГО ТРАНСПОРТА

З.Э. САФУАНОВА
НУЗ «Дорожный центр восстановительной медицины и реабилитации» ОАО «Российские железные дороги», г. Уфа

В статье представлены результаты исследования ступенчатого применения Мексидола у пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) и синдромом вегетососудистой дистонии (ВСД). Использование этого препарата в комплексной терапии способствует улучшению когнитивных показателей, уменьшению психоэмоциональных расстройств и явлений инсомнии.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, синдром вегетососудистой дистонии, Мексидол®.

Целью проведенного исследования было использование нейропротективных свойств препарата Мексидол® в комплексном лечении больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) с сопутствующим синдромом вегетососудистой дистонии (ВСД).

В период с декабря 2016 г. по август 2017 г. в нашей поликлинике наблюдались 52 пациента, переболевших ГЛПС, из них 40 человек имели сопутствующий диагноз ВСД. В ходе наблюдения эти больные были разделены на две группы по 20 человек. Всем пациентам проводилось клинико-неврологическое обследование, тестирование по шкале Кови и электроэнцефалограмма (ЭЭГ).

В первой группе больных, которые имеют вегетативно-сосудистые нарушения, проявляющиеся дисфункцией различной степенью выраженности (угнетение или исчезновение брюшных рефлексов, ассиметрия проприоцептивные рефлексов, нарушение сна, снижение фона настроения, проявления депрессивных компонентов), в схеме лечения использовался препарат Мексидол® в дозе 10,0 мл внутривенно в течение 10 дней с дальнейшим переходом на пероральный прием препарата по 1 таб. 3 раза/сут. У пациентов этой группы регресс симптоматики отмечался с первых дней, по истечении 10–15 дней улучшалось психоэмоциональное состояние.

Пациентам второй группы были назначены седативные препараты и витамины группы В. Было замечено, что в этом случае такие симптомы, как наличие депрессивного компонента, признаков хронической усталости и астенизации, проявлялись более длительное время.

Таким образом, в случае ухудшения нейропротективных способностей мозга у больных ГЛПС с сопутствующим синдромом ВСД в целях восстановления профессионально значимых функций целесообразно применение в комплексной терапии препарата Мексидол®. Это способствует улучшению памяти и умственной работоспособности, повышению концентрации внимания, уменьшению выраженности напряжения и беспокойства, а также восстановлению циклов «сон–бодрствование». При этом хорошая переносимость и экономическая доступность препарата обусловливают возможность его долгосрочного применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новикова Л.Б. Церебральные нарушения у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. Уфа: Здравоохранение Башкортостана, 2001. 251 с.
2. Свядощ А.М. Неврозы. Руководство для врачей. С.-Петербург, 2007. 441 с.
3. Смирнов В.М., Яковлев В.Н., Правдивцев В.А. Физиология центральной системы. М.: Медицина, 2005. 367 с.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА ПРИ ГОЛОВОКРУЖЕНИЯХ СИСТЕМНОГО ХАРАКТЕРА

Е.А. САХОВСКАЯ, П.И. САХОВСКИЙ
ГАУЗ «Городская поликлиника № 21», г. Казань

Цель исследования – изучить эффективность терапии препаратом Мексидол® у пожилых пациентов с головокружениями системного характера.

Материал и методы. После комплексного обследования 55 пациентов часть из них получала стандартную терапию (бетагистин, вазоактивные средства, ноотропы), другая часть – стандартную терапию в сочетании с Мексидолом®.

Результаты. При добавлении Мексидола® к стандартной комплексной терапии у пациентов с головокружениями наблюдался более выраженный и стойкий эффект лечения: снижение частоты, длительности и интенсивности головокружений, устойчивость к провоцирующим факторам. У пациентов раннего пожилого возраста (60–65 лет) при комплексном традиционном лечении в сочетании с Мексидолом® в 70% случаев приступы головокружений прекращались и не появлялись в течение 6-месячного периода наблюдения. Во всех случаях применения Мексидола® улучшалось качество жизни пациентов.

Заключение. Мексидол® можно рекомендовать пациентам пожилого и старческого возраста с головокружениями системного и смешанного характера в виде инфузий в период обострения и как поддерживающее лечение в течение 1–1,5 мес в случае хронического заболевания.

Ключевые слова: головокружения, бетагистин, вазоактивные средства, ноотропы, Мексидол®.

Головокружение – это ощущение мнимого вращения окружающих предметов или собственного тела (системное), усиливающееся при перемене положения тела в пространстве; ощущения неустойчивости, потери равновесия, ухода почвы из-под ног (несистемное). Головокружения продолжаются от нескольких минут до многих часов и могут сопровождаться ваготоническими проявлениями: тошнотой, рвотой, изменением частоты пульса, артериального давления, общим гипергидрозом, осциллопсией. Головокружения – одна из самых частых жалоб и симптомов в неврологии. По данным некоторых источников, примерно 5% населения планеты страдает от этой проблемы. Известно, что у 80% лиц пожилого и старческого возраста возникают головокружения, среди них до 50% системного характера. Это значительно ухудшает качество жизни пациентов. Поиск эффективных методов лечения головокружений является чрезвычайно важной задачей. Одним из перспективных направлений является применение медикаментозных препаратов на основе янтарной кислоты.

Впервые исследование содержания янтарной кислоты в организме человека было произведено Робертом Кохом в 1865 г. Янтарная кислота является малотоксичным соединением и не оказывает мутагенного и тератогенного действия. В митохондриях происходит выработка этого соединения, там же при достаточном кислородном обеспечении все органические кислоты сгорают с образованием АТФ – универсального энергетического топлива для всех видов синтеза в клетке. В обычной последовательности реакций в цикле Кребса янтарная кислота является одним из промежуточных соединений. Как показали исследования профессора института теоретической и экспериментальной биофизики РАН М.Н. Кондрашовой (1971), энергетическая мощность процесса синтеза АТФ при окислении янтарной кислоты существенно выше, чем при окислении любого другого субстрата.

Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат) является производным янтарной кислоты. Янтарная (сукциновая) кислота относится к группе двухосновных предельных карбоновых кислот. Мексидол® служит ингибитором сво-

бодно-радикальных процессов, мембранопротектором, оказывающим антигипоксическое, стрессопротективное, ноотропное, противосудорожное и анксиолитическое действие. Он подавляет перекисное окисление липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, повышает соотношение «липид–белок», улучшает структуру и функцию мембраны клеток, модулирует активность мембраносвязанных ферментов, рецепторных комплексов, что способствует их связыванию с лигандами, сохранению структурно-функциональной организации биомембран и транспорта нейромедиаторов, улучшению синаптической передачи. Кроме этого, препарат усиливает компенсаторную активацию аэробного гликолиза и снижает степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением уровня АТФ и креатинфосфата, активирует энергосинтезирующую функцию митохондрий.

Мексидол® улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Он нормализует метаболические процессы в ишемизированном миокарде, восстанавливает и/или улучшает электрическую активность и сократимость миокарда, а также увеличивает коронарный кровоток в зоне ишемии, повышает антиангинальную активность нитратов, уменьшает последствия реперфузионного синдрома при острой коронарной недостаточности.

Цель нашего исследования – изучить эффективность терапии препаратом Мексидол® у пациентов пожилого возраста с головокружениями системного характера.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

У 55 пациентов (35 женщин и 20 мужчин, средний возраст – 72 года) изучены клинические критерии степени выраженности головокружений преимущественно системного характера, проведены динамические наблюдения в течение года в амбулаторных условиях. Для исследования были отобраны пациенты, у которых отсутствовали в анамнезе случаи динамического нарушения мозгового кровообращения. Критерии степени выраженности головокружений были следующие:

- длительность заболевания;
- частота головокружений от одного раза в неделю и чаще;
- длительность приступа головокружения от 10 мин и более;
- интенсивность головокружения:
  - выраженное (мешает производить профессиональную деятельность);
  - резко выраженное (мешает производить профессиональную и бытовую деятельность);
- статодинамические нарушения координации движений – слабо выраженные, выраженные;
- наличие ваготонических реакций: тошнота, рвота, болезненные ощущение в области сердца, дискинезии со стороны ЖКТ.

Круг обследований включал неврологический осмотр пациентов, при необходимости консультацию кардиолога (терапевта), электрокардиограмму (ЭКГ). Также у больных были исследованы сосуды мозга (экстра- и интракраниального отделов) с помощью ультразвуковой допплерографии (УЗДГ), проведены рентгенография шейный отдел позвоночника, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга.

У всех пациентов была выявлена недостаточность кровообращения в вертебробазилярном бассейне, подтвержденная УЗДГ (аномальное строение сосудов вертебробазилярного бассейна: гипоплазия позвоночной артерии, разомкнутость Виллизиева круга, атеросклеротические изменения внутренней сонной артерии), дегенеративные изменения со стороны шейных позвоночных двигательных сегментов (унковертебральный артроз, спондилоартроз и др.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По длительности заболевания (в зависимости от появления первых приступов головокружения) пациенты были разделены на 3 группы:

- 1-я группа (12 человек) – головокружения возникли в течение и не более 3 мес;
- 2-я группа (n=18) – головокружения длились менее 3 лет;
- 3-я группа (n=25) – головокружения длились свыше 3 лет.

Интересно, что средний возраст пациентов 1-й группы составил 64 года. Это были люди относительно здоровые соматически. У 60% из них выявлялась аномалии сосудов в виде гипоплазии позвоночной артерии или разомкнутости Виллизиева круга, у 85% – выраженные дегенеративные изменения шейного отдела позвоночника и у 65% – гипертоническая болезнь. Необходимо также отметить, что у 80% обследованных этой группы головокружения возникали после провоцирующих факторов, остальные 20% не смогли назвать триггеры. У 3 человек головокружения появились на фоне транзиторной ишемической атаки в вертебробазилярном бассейне. У всех пациентов частота приступов головокружения была более 1 раза в неделю, длительность – более 10 мин. 30% больных испытывали сложности при выполнении профессиональной деятельности, 15% могли справляться с бытовой нагрузкой и профессиональной деятельностью, у остальных 55% все виды деятельности были значительно затруднены.

Учитывая дебют заболевания, относительно молодой возраст пациентов, всем заболевшим

была назначена комплексная традиционная фармакотерапия (бетагистин, вазоактивные средства, ноотропы), а также Мексидол®, который вводился по 200 мг на 20 мл физраствора внутривенно медленно в течение 5–7 мин.

В результате проведенного лечения у 75% наблюдалось значительное улучшение в течение 5–7 дней: уменьшалась интенсивность головокружения, восстанавливалась работоспособность. При этом 40% из этих больных стремились выйти на работу, у них появилась уверенность в выздоровлении. У 25% участников исследования наблюдалось улучшение состояния в течение 2 нед: частота приступов уменьшилась до 2–3 в неделю, они возникали только после провоцирующих факторов (резкие движения в шейном отделе позвоночника, нагрузки на плечевой пояс, изменения погодных условий, повышение артериального давления).

Особый интерес представлял сравнительный анализ динамики и степени выраженности головокружений у остальных 43 больных. Среди них была выделена группа из 13 человек (средний возраст 76,5 лет) с выраженными органическими изменениями сердечно-сосудистой системы, применявших преимущественно кардиотонические препараты. Необходимо отметить, что 70% из них в течение 3–5 лет стационарно не лечились и обратились к нам во время ухудшения состояния при появлении выраженных или средней степени выраженности головокружениях смешанного характера. После нашего осмотра им был организован стационар на дому: они получали комплексную медикаментозную терапию и Мексидол® по 200 мг внутримышечно в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата в дозе 125 мг 2 раза в день в продолжение 5 нед. В процессе лечения наблюдалась положительная динамика критериев степени выраженности головокружений. Пациенты могли обслуживать себя и вести активную бытовую деятельность.

Многофакторный анализ оставшихся 30 человек показал, что многие параметры, такие как возраст, длительность заболевания, изменения параклинических и нейрофизиологических данных, существенно не отличались. Большинство из них обратилось к нам во время ухудшения состояния. Ранее эти пациенты при назначении комплексного традиционного лечения в 60% принимали также Мексидол®. Для выяснения эффективности действия Мексидола® у этих пациентов мы разделили их на 2 группы: 15 человек получали стандартную комплексную медикаментозную терапию, остальным 15 пациентам к этой схеме был добавлен Мексидола®. Среди них 10 человек получали препарат внутримышечно (по 200 мг 10 дней) с дальнейшим переходом на пероральный прием (по 125 мг 2 раза в день, 5 нед), а 5 пациентов – внутривенно капельно (по 200 мг на 50,0 мл изотонического раствора 10 дней), также с последующим переходом на 5-недельный прием таблеток (по 125 мг 2 раза в день). Практически все пациенты хорошо переносили Мексидол, лишь у двух человек наблюдалось преходящее покраснение в месте инъекции.

Сравнительный анализ клинических симптомов показал, что у пациентов после проведенной комплексной традиционной терапии частота приступов и их интенсивность снижались на 12–14 день от начала лечения, причем улучшение было недостаточно устойчивым, и при возникновении провоцирующих факторов (стресс, изменение погоды, физические и психоэмоциональные перегрузки) состояние пациентов ухудшалось.

В группе пациентов, получавших, помимо комплексного традиционного лечения, Мексидол®, улучшение показателей степени выраженности головокружений и других параметров сердечно-сосудистой системы наступало раньше, на 7–10 день. Показатели улучшения были более стойкими, пациенты были менее восприимчивы к провоцирующим факторам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование позволило сделать следующие выводы:

1. при добавлении Мексидола® к традиционной комплексной терапии у пациентов с головокружениями наблюдался более выраженный и стойкий эффект лечения: снижение частоты, длительности и интенсивности головокружений, устойчивость к провоцирующим факторам;
2. у пациентов раннего пожилого возраста (60–65 лет) при комплексном традиционном лечении в сочетании с Мексидолом® в 70% случаев приступы головокружений прекращались и не появлялись в течение 6-месячного периода наблюдения;
3. при более выраженных органических изменениях сосудов вертебробазилярного бассейна в случае добавления Мексидола® также наблюдался положительный клинический эффект, но менее стойкий;
4. у пожилых людей более старшего возраста (старше 75 лет) положительный эффект от терапии был менее значительным. Им требовались повторные курсы лечения с добавлением Мексидола®, т.е. непрерывно-прерывистый цикл лечения;
5. во всех случаях применения Мексидола® улучшалось качество жизни пациентов.

Таким образом, препарат Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат) можно реко-

мендовать пациентам пожилого и старческого возраста с головокружениями системного и смешанного характера в виде инфузионной терапии в период обострения и как поддерживающее лечение в течение 1–1,5 мес в случае хронического заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Современный подход к цитопротекторной терапии. Методическое пособие для врачей. Под ред. Ю.Б. Белоусова. М., 2010. 30 с.
2. Федин А.И., Евсеев В.Н., Кузнецов О.Р., Румянцева С.А. Антиоксидантная терапия ишемического инсульта. Клинико-электрофизиологические корреляции. РМЖ. 2009. Т. 17. № 5. С. 332–335.
3. Михайлова Н.М., Жариков П.А., Гаврилова С.И. и соавт. Применение мексидола в амбулаторной геронтологической практике. Новые направления в создании лекарственных средств. Конгресс «Человек и лекарство». М., 1997. 276 с.
4. Коваленко А.Л., Белякова Н.А., Романцов М.Г. и соавт. Фармакологическая активность янтарной кислоты и ее лекарственные формы. Врач. 2000. № 4. С. 26–27.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА В ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Т.Н. СОБИНА
Консультативно-диагностическое отделение поликлиники № 1 НУЗ «Дорожная Клиническая больница на ст. Самара» ОАО «РЖД»

Цель работы – клинико-нейрофизиологическая оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии хронической ишемии мозга (ХИМ), изучение влияния препарата Мексидол® на когнитивные функции и эмоционально-волевую сферу пациентов.

Материал и методы. В исследовании у 36 пациентов с ХИМ, составивших базовую группу, изучалось влияние ступенчатой курсовой терапии Мексидолом® (последовательные курсы внутривенного, внутримышечного и перорального применения препарата) на когнитивные функции.

Результаты. Выявлены как положительные эффекты терапии препаратом Мексидол® в предотвращении прогрессирования когнитивной недостаточности, так и позитивное воздействие препарата на вегетативные, физические и социальные аспекты жизни больных ХИМ.

Заключение. Включение Мексидола® в комплексную терапию ХИМ может быть рекомендовано как для профилактики, так и лечения прогрессирования когнитивного дефицита у пациентов с этим заболеванием.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, когнитивные расстройства, нейропротекция, Мексидол®.

В настоящее время одной из главных проблем здравоохранения является цереброваскулярная патология – третья по распространенности причина смертности и одна из основных причин инвалидизации населения во многих странах мира. В среднем в России ежегодно регистрируется около 400–450 тыс. инсультов, из которых до 200 тыс. заканчиваются летальным исходом. При этом из выживших пациентов не менее 80% остаются инвалидами, несмотря на стремительное развитие медицинских технологий, сотни публикаций и диссертаций об эффективном лечении данной патологии. Отличительной особенностью современности является тенденция к увеличению частоты встречаемости инсультов у лиц молодого возраста, что отрицательно сказывается на экономике страны и общественном настроении, так как требует огромных финансовых ресурсов для лечения и реабилитации больных, способствует развитию массового пессимизма и депрессии.

Эксперты ВОЗ отмечают, что в будущем количество цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) будет лишь возрастать. Это связано со стремительным ростом доли пожилого населения планеты и увеличением распространенности факторов риска ЦВЗ, таких как артериальная гипертензия (АГ – среди лиц старше 60 лет приближается к 50%), сахарный диабет (СД), гиперхолестеринемия, курение, ожирение, гиподинамия и др. Результаты исследования Ю.А. Старчиной и соавт. свидетельствуют, что признаки поражения головного мозга в виде когнитивных нарушений лобно-подкоркового характера разной степени выраженности встречаются у большинства пациентов с гипертонической болезнью. Косвенно о распространенности хронических форм недостаточности мозгового кровообращения можно судить по частоте встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний, при которых органом-мишенью является головной мозг.

ЦВЗ разделяются на 2 группы:

- острые (ОНМК) – инсульты и преходящие нарушения мозгового кровообращения в форме транзиторных ишемических атаки (ТИА);
- хронические – хроническая ишемия мозга (ХИМ, дисциркуляторная энцефалопатия), сосудистая деменция.

В основе ХИМ лежит прогрессирующее многоочаговое или диффузное поражение головного мозга, проявляющееся клинически неврологическим и нейропсихологическими и/или психическими нарушениями. Заметим, что в МКБ-10 термин «дисциркуляторная энцефалопатия» отсутствует, да и в нашей стране он все реже используется для обозначения разных клинических форм хронической недостаточности мозгового кровообращения.

Пожилой возраст сам по себе сопровождается некоторыми изменениями в неврологическом статусе, предрасполагает к многочисленным нейродегенеративным и другим заболеваниям. Поэтому причинно-следственная связь между неврологической симптоматикой и заболеваниями сердечно-сосудистой системы в каждом случае должна быть доказана анамнестическими, клиническими и лабораторно-инструментальными методами исследования.

Лечение ХИМ проводят неврологи с учетом причинного фактора, на фоне которого развивается ХИМ, и сопутствующих соматических заболеваний с привлечением терапевта-кардиолога, психиатра.

Своевременное эффективное воздействие на церебральную гемодинамику и метаболизм служит профилактикой прогрессирования когнитивного дефицита у пациентов с ХИМ. Такое действие оказывают антигипоксанты – вещества, повышающие резистентность организма или отдельных органов к кислородной недостаточности. В условиях гипоксии они способны сохранить или повысить активность энергосинтезирующих процессов дыхательной системы митохондрий, активировать ферменты биологического окисления, а также вещества, выступающие субстратами компенсаторных метаболических путей и улучшающие транспортную функцию крови по доставке кислорода тканям.

В начале 1980-х гг. в ГУ НИИ фармакологии РАМН Л.Д. Смирнов и В.И. Кузьмин синтезировали Мексидол® (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, этилметилгидроксипиридина сукцинат). Это событие стало достижением отечественной науки в области создания антиоксидантных лекарственных средств. Мексидол® – ингибитор свободно-радикальных процессов, мембранопротектор, обладающий также антигипоксическим, стрессопротекторным, ноотропным, противоэпилептическим (антиконвульсантным) и анксиолитическим действием. Фармакологические свойства препарата Мексидол® позволяют использовать его как в качестве монотерапии, так и в комплексном лечении ХИМ и других клинических форм ЦВЗ.

Отличительной особенностью Мексидола® является гипоаллергенность. Препарат хорошо сочетается с другими лекарственными средствами, положительно влияет на обменные процессы в нейрональных и глиальных клетках. Антигипоксический эффект Мексидола® связан с повышением устойчивости мозга к ишемии и гипоксии, поэтому он оказывает исключительно положительное действие на течение острых и хронических нарушений мозгового кровообращения.

Цель работы – клинико-нейрофизиологическая оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии ХИМ, изучение влияния препарата Мексидол® на когнитивные функции и эмоционально-волевую сферу пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 72 больных: в базовую и контрольную группы вошли по 36 пациентов с ХИМ II степени (в соответствии с классификацией Шмидта Е.В., 1985). В каждой из групп наблюдались по 18 мужчин и 18 женщин.

Критериями включения в исследование были:
- жалобы на снижение памяти;
- нарушение концентрации внимания;
- возраст пациентов от 35 до 65 лет;
- длительность ХИМ 1–10 лет;
- письменное информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

К критериям исключения относились:
- перенесенные ОНМК и черепно-мозговые травмы в течение предшествующих 2 лет;
- тяжелая соматическая патология;
- психоорганический синдром;
- умеренная депрессия;
- снижение оценки по шкале MMSE <25 баллов;
- наличие жалоб у родных пациентов на ухудшение памяти.

Средний возраст пациентов с ХИМ в базовой группе составил 42,7±2,6 года, в контрольной – 41,3±2,2 года. В клинической картине доминировали церебрастенический (100%), пирамидный (83%), вестибулоатактический (70%) и псевдобульбарный (36%) синдромы.

Всем больным проводили клинико-неврологическое и нейропсихологическое обследования, ЭКГ, мониторинг профиля артериального давления (АД), ЭЭГ, компьютерную томографию (КТ) головного мозга. Всем пациентам была рекомендована диета с ограничением поваренной соли, жидкости, животных жиров и калоража пищи.

Для стандартизированной оценки проводилось 4-кратное клиническое неврологическое исследование: перед началом курса терапии Мексидолом®, через 10±3 дня, через 20±3 дня и через 110±3 дня. В своей работе мы использовал мини-тест оценки психического статуса (MMSE), тест Trail-making test (части А и В)

для оценки избирательности внимания, скорости и гибкости мышления, зрительно-моторной координации, Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA), тест 12 слов с оценкой непосредственного воспроизведения, тест на речевую активность, шкалу Гамильтона и Бека для оценки тревожных и депрессивных расстройств, тест Гольдберга на наличие депрессии, шкалу общего клинического впечатления врача (CGI) и шкалу общего впечатления пациента (PGI).

Нейрофизиологическое обследование пациентов с ХИМ было проведено дважды: перед началом курса терапии препаратом Мексидол® и сразу же после его окончания. Регистрация ЭЭГ проводилась на многофункциональном комплексе «Нейрон-Спектр-4/ВП» («Нейрософт»). Регистрация биоэлектрической активности головного мозга (БЭАГМ) осуществлялась с помощью 16 электродов, расположенных по международной схеме 10–20 в монополярном отведении, в качестве референтных использовались ушные электроды. Компьютерный анализ ЭЭГ проводился при помощи программы «Нейрон-Спектр»: определялись ИБЭАГМ и коэффициент межполушарной асимметрии (КМА) в лобных и центральных отведениях (F3/F4, C3/C4). Для дальнейшего анализа применялись средние величины для электродов F3+C3 и F4+C4. По результатам КТ головного мозга практически у всех пациентов преобладали мелкие гиподенсные очаги, расширение желудочковой системы и борозд полушарий в связи с атрофическим процессом.

Все инъекции Мексидола® выполнялись в условиях процедурного кабинета, утром, после еды. Препарат назначали в дозе 5 мл 5% раствора внутривенно струйно медленно в 15 мл физраствора в течение 10 дней с последующим продолжением введения Мексидола по 4 мл 5% раствора внутримышечно в течение еще10 дней. Далее пациенты переводились на пероральную форму препарата, которую получали в суточной дозе 375 мг (по 1 таб. 125 мг 3 раза в день) в продолжении 3 мес. 24 из 36 пациентов с ХИМ базовой группы принимали антиагрегант (ацетилсалициловую кислоту), 26 – антигипертензивные препараты (ингибиторы АПФ или бета-адреноблокаторы), 10 – статины. Других патогенетических или симптоматических лекарственных средств во время исследования пациенты не использовали.

В контрольной группе все пациенты получали симптоматическую терапию.

Курс терапии завершили все пациенты с ХИМ контрольной и базовой групп (72 пациента). Переносимость терапии в базовой группе была хорошей: не было выявлено нежелательных явлений, случаев отказа или прекращения лечения в связи с плохой переносимостью.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На фоне лечения препаратом Мексидол® 30% пациентов базовой группы отметили незначительное улучшение уже на 3–4 сут и 70% – существенную положительную динамику к 10-му дню терапии. После курса внутримышечного введения Мексидола® в этой группе пациентов значительная стойкая положительная динамика была выявлена у 92%. После курса перорального приема препарата (по 125 мг 3 раза в день в течение 3 мес) ухудшения симптоматики не наблюдалось у 98% пациентов по настоящее время.

Оценка по шкалам MMSE, MoCA и тесту 12 слов была в пределах нормы или соответствовала легким когнитивным нарушениям как в базовой, так и в контрольной группах. Значимых изменений в состоянии когнитивных функций отмечено не было, что, вероятно, отражает факт отсутствия в исследовании пациентов с умеренно выраженными и выраженными когнитивными нарушениями. Зафиксировано улучшение показателей слуховой памяти, умственной работоспособности и зрительного внимания, концентрации внимания, пространственных функций, речевой фонетической активности у всех больных в базовой группе. В обеих группах пациентов время проведения Trail-making test (части А и В) достоверно уменьшилось: тест показал значительное улучшение избирательности внимания, скорости и гибкости мышления, зрительно-моторной координации к концу исследования по сравнению с удовлетворительными начальными величинами. По результатам исследования в соответствии со шкалой Гамильтона и Бека, а также теста Гольдберга, тревожные состояния у большинства пациентов в двух группах при первом исследовании были умеренно выраженной степени, а депрессивные расстройства – легкой степени. Повышенная тревожность находила свое отражение и в результатах нейрофизиологического исследования: прослеживалась тенденция к повышению индекса бета-активности (ИБА) и снижению КМА. Положительная клиническая динамика сопровождалась и тенденцией к нормализации нейрофизиологических показателей: в обеих группах отмечено статистически значимое снижение ИБА, а также увеличение КМА (хотя оно и не достигшее уровня статистической значимости, видимо, из-за немногочисленности исследованной выборки). После курса лечения Мексидолом® выявлена очевидная положительная клиническая динамика на основании шкал CGI и PGI.

Полученные результаты свидетельствует о полимодальном действии препарата, так как улучшение наблюдалось по различным шкалам, характеризующим состояние мнестической, зрительно-пространственных функций, что, в свою

очередь, отражает улучшение нейродинамических функций головного мозга.

У пациентов с ХИМ до лечения доминировали жалобы на снижение кратковременной памяти на ближайшие события, ухудшение усвоения новой информации, нарушение концентрации внимания и гибкости мышления, эмоциональную лабильность, отвлекаемость, раздражительность, затруднение при включении в трудовую деятельность по утрам, снижение работоспособности к вечеру, затруднение засыпания, ощущение слабости, головные боли напряжения, тяжесть в голове, снижение настроения, периодическую или постоянную дневную сонливость, быструю истощаемость. На фоне применения Мексидола® уже к 10-му дню регрессируют жалобы на головные боли, мелькание «мушек», «пятен», тумана перед глазами, уменьшается шум в голове, улучшается память, концентрация внимания, двигательная активность, повышается работоспособность. Кроме этого, Мексидол®, как многофункциональный препарат, уменьшает частоту гипертонических кризов и эпизодов резкого повышения АД. В результате его применения снижаются показатели вегетативных, психастенических и когнитивных расстройств уже к 10-20-му дню терапии: у больных улучшаются память, концентрация внимания, умственная работоспособность, нивелируются страх, тревога, беспокойство, напряжение и, как следствие, улучшается качество жизни. У больных ХИМ комплексное лечение с применением препарата Мексидол® в значительной степени снижает выраженность субъективной и в меньшей степени объективной неврологической симптоматики. У пациентов улучшались статика и походка, регрессировали головокружение и выраженность депрессивных реакций.

При оценке психического статуса отмечено положительное влияние Мексидола® на воспроизведение слов по памяти, правильность устного счета и выполнения заданий (*табл.*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного открытого сравнительного исследования позволяют утверждать, что Мексидол® служит эффективным и безопасным средством в лечении ХИМ. Полученные данные свидетельствуют о необходимости назначения этого препарата для адекватной комплексной терапии у пациентов с ХИМ на начальных стадиях заболевания.

Такой метод лечения может быть рекомендован как для профилактики, так и лечения прогрессирования когнитивного дефицита, улучшения социальных аспектов жизни больных ХИМ.

Учитывая тенденцию к полипрагмазии при назначении лекарственных препаратов пациентам с ХИМ, большой интерес представляют лекарственные средства с несколькими механизмами действия, направленными на улучшение когнитивных функций, неврологического статуса, уменьшение депрессивных нарушений. Именно таким препаратом и является Мексидол®.

Мексидол® способствует нормализации функционирования головного мозга, обладает выраженным анксиолитическим эффектом, что отражается на регрессе тревожных расстройств. Препарат может быть рекомендован для купирования тревожных расстройств у больных с ХИМ.

Таблица. Изменение неврологических и психических показателей у пациентов с хронической ишемией мозга, участвовавших в исследовании

ШКАЛА	ИСХОДНЫЙ УРОВЕНЬ		10±3 ДНЕЙ		20±3 ДНЕЙ		110±3 ДНЕЙ	
	БАЗОВАЯ ГРУППА	КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА	БАЗОВАЯ ГРУППА	КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА	БАЗОВАЯ ГРУППА	КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА	БАЗОВАЯ ГРУППА	КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА
MMSE	26,0	26,0	27,5	26,5	28,0	26,5	29,5	27,0
MoCA	26,5	25,5	27,5	25,5	27,5	26,0	28,5	26,5
Trail-making test (часть A)	90±10	90±20	70±10	70±20	45±10	60±10	30±5	60±5
Trail-making test (часть B)	120±15	120±20	115±10	120±10	70±15	120±10	30±10	120±5
Тест 12 слов	6±2	6±1	7±1	6±1	7±2	6±2	9±2	6±2
Тест на речевую активность	7±2	7±1	10±1	7±2	13±2	7±2	15±1	8±2
Шкала Гамильтона	12±2	13±1	10±1	12±1	6±2	10±1	3±1	8±2
Шкала Бека	11±3	12±1	8±1	11±1	4±1	9±1	2±1	8±1

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев В.В., Баранцевич Е.Р., Румянцева С.А., Силина Е.В., Свищева С.П., Ступин В.А. Фармакотерапия синдромов ишемии. СПб.; М.: ООО «Юралекс», 2011.
2. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. 2-е изд., переработанное и дополненное. М.: Пульс, 2007.
3. Гехт А.Б. Лечение больных инсультом в раннем восстановительном периоде. Consilium Medicum. 2000. № 12. С. 521–526.
4. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
5. Гусев Е.И. Проблема инсульта в России. Журнал неврологии и психиатрии. 2003. № 9. С. 3–5.
6. Дамулин И.В. и соавт. Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты. Фарматека. 2007. № 5. С. 49–55.
7. Живолупов С.А., Пуляткина О.В., Самарцев И.Н. Современная стратегия дифференциальной диагностики и патогенетического лечения цереброваскулярных заболеваний. РВМА им. С.М. Кирова, СПб. Consilium Medicum, 2012. № 1. С. 10–14.
8. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
9. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней. М., 2004.
10. Камчатнов П.Р. Хронические расстройства мозгового кровообращения. М., 2008.
11. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении. М., 2006.
12. Маркин С.П. Восстановительное лечение больных, перенесших инсульт. М., 2009.
13. Мументалер М., Маттле Х. «Неврология»; пер. с нем.; под общ. ред. О. С. Левина. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2011.
14. Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н. Ишемия мозга. Нейропротективная терапия. Дифференцированный подход. СПб.: ВмедА, 2002.
15. Скворцова В.И. и соавт. Возможности расширения реабилитационного потенциала больных. РМЖ. 2011. № 9. С. 579.
16. Танашян М.М. и соавт. Антиоксидантная терапия хронических цереброваскулярных заболеваний. РМЖ. 2010. № 8. С. 487.
17. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
18. Яхно Н.Н., Парфенов В.А. Общая неврология, 2-е издание. Учебное пособие для студентов медвузов. Медицинское Информированное Агентство. Москва, 2009.
19. www.neurologic.ru
20. www.cardioneurology.ru
21. www.нейроклуб.рф

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® ПРИ ЛЕГКИХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ ТРАВМАХ У ПАЦИЕНТОВ С ОГРАНИЧЕНИЕМ ТРУДОСПОСОБНОСТИ

В.Ю. СОКОЛОВА
Клиническая поликлиника № 1, г. Волгоград

Цель исследования – изучение влияния препарата Мексидол® на регресс неврологической симптоматики и восстановление трудоспособности у пациентов с легкой черепно-мозговой травмой (ЧМТ).

Материал и методы. В исследовании были включены 150 человек, перенесших легкую ЧМТ. 1-ю группу (75 человек) составили пациенты, получавшие Мексидол® в таблетках в дозе 375 мг в сутки (125 мг 3 раза в сутки) в течение 21 дня. Пациенты 2-й группы (n=75) в течение того же срока принимали Мексидол® не только перорально (по 125 мг 3 раза в сутки), но и парентерально (по 5,0 мл (250 мг) внутримышечно в суточной дозе 625 мг). Всем пациентам проводилось полное клиническое, рентгенологическое исследование, по показаниям нейровизуализация (КТ, МРТ) и психоневрологическое обследование.

Результаты. Комбинированное применение Мексидола® в пероральной (по 125 мг 3 раза в день) и парентеральной (по 625 мг) формах в составе комплексной терапии позволило улучшить результаты лечения по сравнению с группой, получавшей Мексидол® только перорально. В частности, во 2-й группе на разных этапах терапии число больных с головной болью и головокружениями было меньшим, чем в 1-й группе, отмечалась лучшая динамика показателей пульсоксиметрии, сокращались сроки пребывания пациентов на больничном листе.

Заключение. Более высокие дозировки Мексидола® (сочетание перорального и парентерального применения) способствует повышению эффективности терапии легких ЧМТ и более быстрому восстановлению временно нетрудоспособных пациентов с этим видом травм.

Ключевые слова: легкая черепно-мозговая травма, временная утрата трудоспособности, Мексидол®, увеличение дозировки.

Легкие черепно-мозговые травмы (ЧМТ) относятся к наиболее распространенному виду травм России. Чаще всего от них страдают лица в возрасте 25–40 лет, т.е. работоспособная часть населения. Средняя продолжительность ведения пациентов на листе нетрудоспособности с легкими ЧМТ составляет 21–28 дней, что имеет как социальное, так и экономическое значение.

Целью данного исследования была оценка влияния препарата Мексидол® на регресс неврологической симптоматики и восстановление трудоспособности у пациентов с указанным видом травматических повреждений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В клинической поликлинике № 1 г. Волгограда было обследовано 150 пациентов (79 мужчин и 71 женщина) с закрытыми ЧМТ: им был поставлен диагноз «сотрясение головного мозга, острый период». По происхождению выделялись бытовые (132 пациента), производственные (4), автодорожные (10) и спортивные (4) ЧМТ. Возраст больных составлял от 1 до 60 лет. Исследование проводилось с 1-го по 21-й день с контрольными явками на 7, 15, 21-й дни.

1-ю группу (75 человек) составили пациенты, получавшие Мексидол® в таблетках в дозе 375 мг в сутки (125 мг 3 раза в сутки). Пациенты 2-й группы (n=75) принимали Мексидол® не только перорально (по 125 мг 3 раза в сутки), но и парентерально (по 5,0 мл (250 мг) внутримышечно в суточной дозе 625 мг). Всем пациентам проводилось полное клиническое, рентгенологическое исследование, по показаниям нейровизуализация (КТ, МРТ) и психоневрологическое обследование.

В обоих группах отмечались общемозговые симптомы: головная боль, головокружение, тошнота, общая слабость, недомогание. Также наблюдалась очаговая симптоматика – нистагм, шаткость при ходьбе, неточность координаторных проб. При исследовании учитывались и оценивались наиболее выраженные жалобы: головная боль с оценкой по шкале ВАШ, головокружение, данные пульсоксиметрии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Цефалгия до начала терапии была выявлена у 100% исследуемых, средний балл по шкале ВАШ составлял 7,5 баллов. На 7-й день терапии в 1-й группе цефалгия отмечалась у 63 больных, боль по шкале ВАШ была равна 6 баллов; во 2-й группе эта жалоба сохранялась лишь у 45 больных, боль по шкале ВАШ снизилась до 4–5 баллов.

На 15-й день терапии в 1-й группе головная боль сохранялась у 20 больных, боль по шкале ВАШ составляла 3–4 балла. Во 2 группе этот симптом беспокоил 7 больных с показателями по шкале ВАШ 2–3 балла.

На 21-й день лечения в 1-й группе головная боль осталась у 5 пациентов с показателем по шкале ВАШ 2 балла. Во 2-й группе цефалгию испытывали лишь 2 пациента, интенсивность по шкале ВАШ составляла 1–2 балла. В целом в обеих группах к 21-му дню исследования головная боль носила периодический характер.

Головокружения до начала медикаментозной терапии отмечались у 42 пациентов 1-й группы и у 48 – во 2-й. На 7-й день медикаментозной терапии в 1-й группе число больных с этим симптомом снизилось до 15, во 2-й – до 5. На 15-й день исследования в 1-й группе этот показатель составлял 5 больных, во 2-й группе – 3. Через 21 день исследования в 1-й группе остался только 1 пациент с головокружениями, во 2-й группе такая жалоба ни у кого не отмечалась.

До медикаментозной терапии показатели пульсоксиметрии составляли в среднем 96%. Изменения этого параметра на разных этапах исследования в 1-й и 2-й группах: на 7-й день исследования – 96,5 и 97%, на 15-й день – 97 и 98%, на 21-й день – 98,5% в обеих группах.

После проведенной медикаментозной терапии в 1-й группе были выписаны с больничного 70 пациентов (у 5 пациентов лист нетрудоспособности продлен до 28 дней). Во 2-й группе к труду вернулись 73 пациента (у 2 пациентов больничный продлен до 28 дней).

В группе пациентов, которые получали Мексидол® в большей дозировке (перорально + внутримышечно), отмечался более быстрый и выраженный регресс неврологической симптоматики, что сокращало период нетрудоспособности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании комбинированное использование пероральной (по 375 мг в сутки) и парентеральной (по 625 мг в сутки) форм Мексидола® обеспечивало эффективное лечение легких ЧМТ, быстрое восстановление трудоспособности пациентов. На всех этапах исследования не наблюдалось побочных эффектов и нежелательных реакций на препарат. Таким образом, Мексидол® может быть рекомендован для широкого применения пациентам с легкими ЧМТ в острый период.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егоров А.В., Пономарева И.Н. Применение Мексидола при лечении легкой черепно-мозговой травмы у больных с хроническими сосудистыми заболеваниями. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Прил. 1. С. 183–185.
2. Сергиенко М.Е. Клинический опыт применения препарата мексидол для коррекции астеновегетативных нарушений у пациентов, перенесших легкую черепно-мозговую травму. Фарматека. 2012. № 19. С. 27–31.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С СУДОРОЖНЫМ СИНДРОМОМ АБСТИНЕНТНОГО ГЕНЕЗА

О.В. СПИРЯХИНА
Областная клиническая психиатрическая больница Святой Софии, г. Саратов

Цель исследования – оценка рациональности включения препарата Мексидол® в состав комплексной терапии больных с судорожным синдромом абстинентного генеза.

Материал и методы. В исследовании участвовали 100 больных с установленным диагнозом «синдром зависимости от алкоголя, состояние отмены алкоголя с судорожным синдромом». У 68% больных эпиприступ в абстиненции развился впервые в жизни, у 32% в анамнезе уже отмечались судороги с потерей сознания на фоне алкогольной абстиненции. В зависимости от вида лечения были сформированы две группы наблюдения: основная группа (70 человек) в дополнение к стандартной терапии получала Мексидол®; в контрольной группе (30 больных) применялось только стандартное лечение.

Результаты. При анализе динамики жалоб выявлено, что в основной группе достоверно раньше купировались общемозговые, соматовегетативные нарушения, отчетливо уменьшились проявления астенических расстройств, больные становились более активными. В основной группе (стандартная терапия + Мексидол®) уже к 5-му дню лечения у большей части пациентов была отмечена существенная положительная динамика в психическом статусе, тогда как в контрольной группе аналогичный результат по соответствующим показателям был достигнут только к 10-му дню. Рецидивов судорожного синдрома в основной группе не было, в контрольной группе имел место один такой случай.

Заключение. Применение Мексидола® в составе комплексной терапии алкогольного абстинентного синдрома с судорожными приступами безопасно, эффективно и целесообразно, поскольку позволяет быстрее добиться улучшения состояния и самочувствия больного и предотвратить рецидивы судорожных приступов.

Ключевые слова: алкогольный абстинентный синдром, судорожный синдром, антиоксидант, антигипоксант, Мексидол®.

Проблема алкогольной зависимости продолжает быть актуальной в нашей стране, поскольку ее встречаемость остается довольно высокой. Вызывает озабоченность, что в клинической картине алкогольного абстинентного синдрома в настоящее время преобладает соматоневрологическая симптоматика. Отмечается тенденция к учащению случаев генерализованных эпиприступов с потерей сознания на фоне отрыва от алкоголя после длительной алкоголизации в структуре общей наркологической патологии.

Гипоксия мозга, которая определяет симптомы алкогольной абстиненции, требует применения ноотропных препаратов, которые, в свою очередь, в большинстве своем повышают судорожную готовность, а также мешают восстановлению диссомнических нарушений. В этом отношении особого внимания заслуживает препарат Мексидол®, который значительно превосходит многие ноотропы по своей эффективности, не оказывая при этом бодрящего эффекта, не приводя к нарушениям сна и не повышая судорожную готовность.

Цель настоящего исследования – оценить, насколько оправданно включение Мексидола® в состав комплексной терапии пациентов с судорожным синдромом абстинентного генеза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клиническое неврологическое обследование проведено на базе отделения неотложных состо-

яний Областной клинической психиатрической больницы Святой Софии, г. Саратов. В исследовании участвовали 100 больных с установленным диагнозом «синдром зависимости от алкоголя, состояние отмены алкоголя с судорожным синдромом». У 68% пациентов эпиприступ в абстиненции развился впервые в жизни, у 32% в анамнезе уже отмечались судороги с потерей сознания на фоне алкогольной абстиненции. Вне абстиненции у пациентов эпиприступов не отмечалось.

Для участия в исследовании отбирались больные без сопутствующих заболеваний. Критериями исключения служили сахарный диабет, перенесенные контузии головного мозга, инфаркт мозга, установленный диагноз «хроническая ишемия головного мозга».

Все пациенты были мужского пола в возрасте от 26 до 48 лет. Они получали традиционную комплексную терапию, направленную на купирование абстинентных проявлений, антиконвульсанты (карбамазепин) согласно стандартам лечения. В зависимости от вида лечения были сформированы две группы наблюдения:

- основная группа (70 человек) дополнительно получала Мексидол® по схеме: в первые 5 дней внутривенно по 200 мг (4,0 мл) на 10,0 мл физиологического раствора 2 раза в сутки, далее в таблетках по 250 мг (2 таб.) 2 раза в сутки в течение 5 дней;
- контрольная группа (30 больных) получала только стандартное лечение.

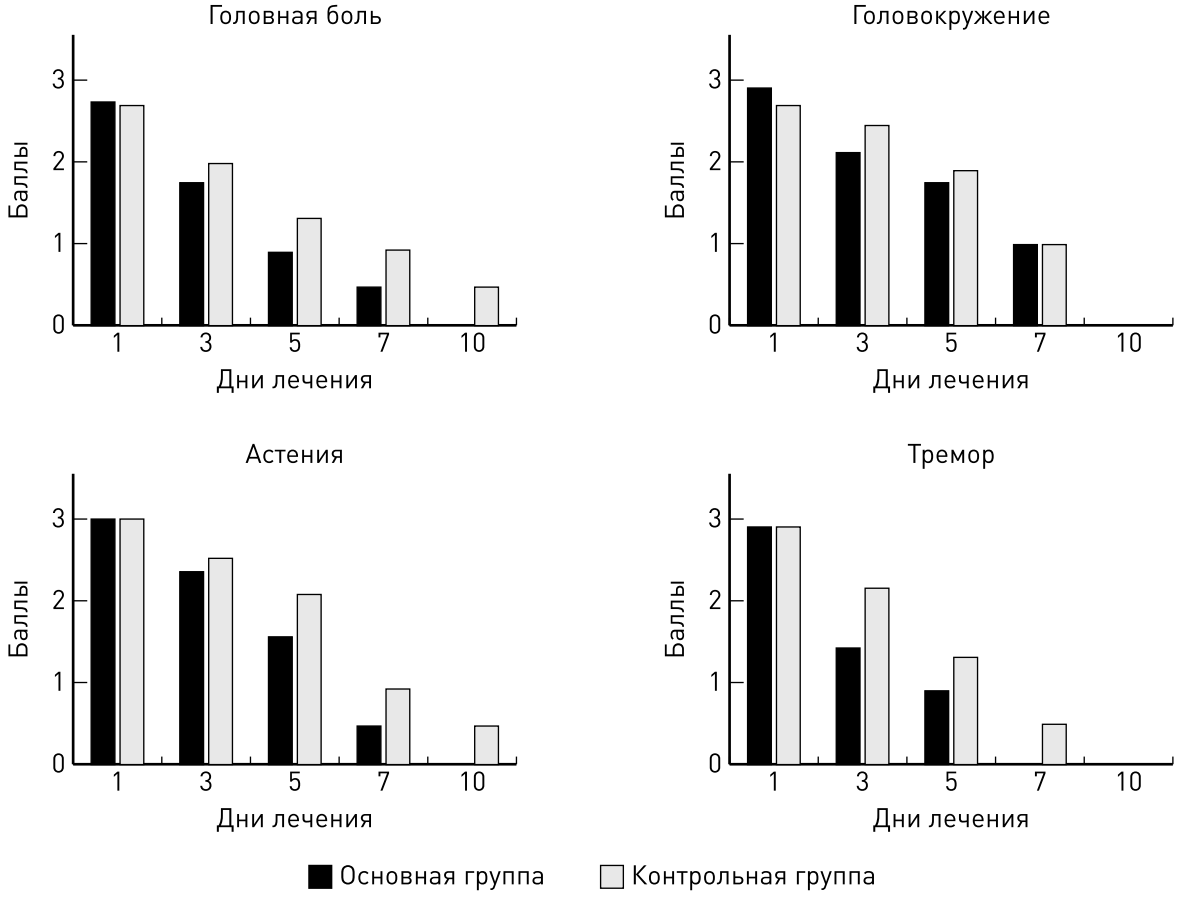
Группы наблюдения были сопоставимы по возрасту и тяжести заболевания. Исследование проводилось в течение 10 дней стационарного лечения больных начиная с первого дня. При каждом осмотре оценивалась переносимость терапии, жалобы, динамика симптомов, когнитивные показатели (слуховая и зрительная память, внимание).

Для анализа результатов применяли объективную и субъективную клиническую оценку общего состояния, данные психотестов (краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС)). Результаты оценивались в динамике (на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 10-й дни лечения).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты полностью завершили исследование. У участников обеих групп исследования до лечения имелись следующие жалобы: генерализованные судороги в абстиненции, голов-

Рис. 1. Динамика жалоб у основной и контрольной групп больных на фоне лечения



Примечание: степень выраженности жалоб в баллах: 0 – симптом отсутствует; 1 – симптом слабо выражен; 2 – симптом выражен; 3 – симптом сильно выражен.

ная боль, несистемное головокружение, общая слабость, тремор, снижение памяти, внимания, настроения. При объективном осмотре отмечался тремор пальцев рук, век разной степени, горизонтальный нистагм, у большинства гипомимия, атаксические нарушения, нарушение ориентировки, восприятия, снижение памяти и концентрации внимания. При анализе динамики жалоб выявлено, что в основной группе достоверно раньше купировались общемозговые, соматовегетативные нарушения, отчетливо уменьшились проявления астенических расстройств, больные становились более активными (*рис. 1*).

Рецидивов судорожного синдрома в основной группе не было, в контрольной группе имел место один такой случай.

Существенных побочных эффектов в связи с приемом Мексидола® не было отмечено ни в одном случае. Переносимость препарата отмечена как хорошая у 100% больных.

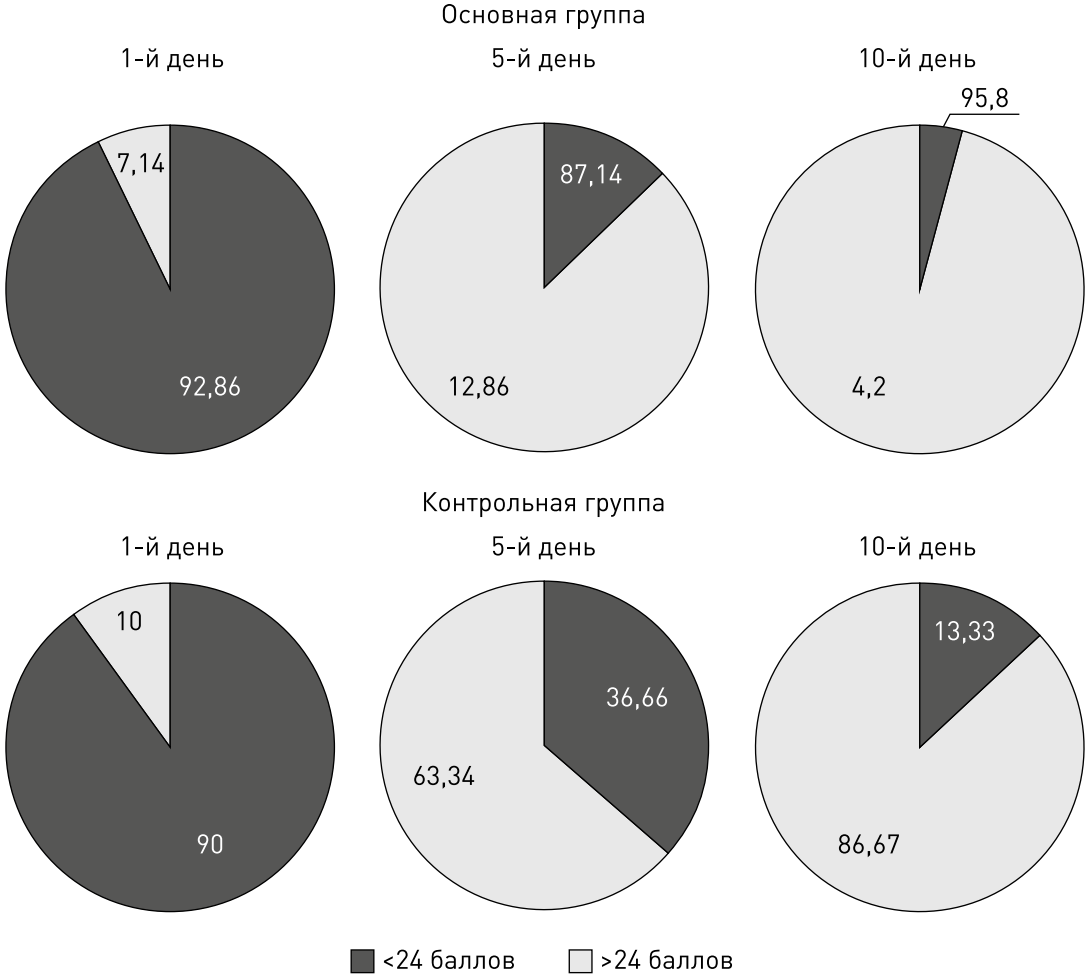
При анализе динамики объективных показателей (КШОПС) было установлено, что в основной группе достоверно быстрее восстановились когнитивные показатели – слуховая и зрительная память, ориентировка, внимание (*рис. 2*). В первый день исследования в обеих группах у основной части больных имелись выраженные когнитивные нарушения (<24 баллов по КШОПС). В основной группе к 5-му дню лечения у большей части пациентов была отмечена существенная положительная динамика в психическом статусе: восстановилась ориентировка, улучшились восприятие, память, внимание, речь. В контрольной группе аналогичный результат был достигнут только к 10-му дню.

В основной группе у 82% пациентов выявлена положительная субъективная оценка в результате лечения, в контрольной группе – у 26%. На отсутствие явного положительного эффекта от проведенного лечения указали 18% больных в основной группе и 74% – в контрольной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ полученных данных показал, что применение Мексидола® позволило ускорить процессы восстановления основных нарушений у пациентов, добиться более быстрого улучшения самочувствия, избежать рецидивов судорожных состояний, повысить эффективность антикон-

Рис. 2. Динамика результатов диагностики по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС), %



вульсантов и препаратов базисной терапии, применяемых для купирования абстинентных нарушений.

Лечение алкогольного абстинентного синдрома требует применения ноотропных средств с целью ускорить восстановление работы ЦНС. Но применение классических ноотропов может провоцировать возникновение судорожных приступов и замедлить восстановление нарушений сна. Мексидол®, оказывая ноотропное действие, не повышает судорожную готовность головного мозга, не провоцирует возникновение судорожного синдрома, не оказывает стимулирующего, эйфоризирующего действия, мешающего восстановлению диссомнических нарушений, не вызывает седации, вялости и миорелаксации, как традиционные нейропсихотропные препараты. При этом Мексидол® стимулирует восстановление работы нервной клетки и ее нормальное функционирование, убирает общемозговую симптоматику, астению. Препарат оказывает антиамнестическое действие, являясь антигипоксантом прямого энергезирующего действия.

В ряде исследований доказано противосудорожное и потенциирующее действие Мексидола® (Воронина Т.А., 2001; Яковлев В.А., 2004), что, по-видимому, обусловливает преобладание положительной субъективной оценки результатов лечения в группе пациентов, которые принимали этот препарат в составе комплексного традиционного лечения алкогольного абстинентного синдрома.

Мексидол® не оказывает гепатотоксического действия, а, напротив, способствует восстановлению гепатоцитов и их функций за счет своего антиоксидантного, антигипоксантного и липолитического действия. Это говорит о его хорошей переносимости и безопасности применения.

Таким образом, применение препарата Мексидол® безопасно и целесообразно в комплексной терапии алкогольного абстинентного синдрома, осложненного судорожными приступами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т.А. Антиоксидант Мексидол. Основные эффекты и механизм действия. Психофармакология и биология. Наркология. 2001. № 1. С. 2–12.
2. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейропсихотропные эффекты и механизмы действия. Фарматека. 2009. № 6. С. 28–31.
3. Воронина Т.А. Роль гипоксии в развитии инсульта и судорожных состояний. Антигипоксанты. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2016. Т. 14. № 1. С. 63–70.
4. Клиндухова О.И., Новгородов О.Е., Сергиенко Н.Н., Данилюк П.В., Белоцеркович О.В. Применение мексидола в ургентной наркологии. Методические рекомендации. М., 2006.
5. Яковлев В.А. Мексидол в комплексной терапии алкогольной зависимости. Пособие для врачей психиатров-наркологов. М., 2004.

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® ПРИ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЯХ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

И.Г. ТРУХАНОВА, И.А. ПОЛЯКОВ
Институт профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Цель исследования – оценка эффективности Мексидола® при пароксизмальных состояниях на догоспитальном этапе и усовершенствование клинических рекомендаций для врачей и фельдшеров скорой помощи.

Материал и методы. 73 пациента были разделены по виду патологии на 3 группы: первая группа – пациенты с хронической ишемической болезнью мозга (ХИБМ), церебральными пароксизмами, вторая – с вегетососудистой дистонией (ВСД), вегетативными пароксизмами, третья – с эпилепсией в состоянии повышенной судорожной готовности после приступа. Во всех случаях бригадами скорой медицинской помощи (СМП) с целью базовой терапии для купирования приступа применялся Мексидол®.

Результаты. Положительный результат в первой группе наблюдался у 82% больных, во второй группе – у 62%. В первой группе у большей части пациентов (525) после однократного введения Мексидола® стабилизировалось АД, проходило головокружение, уменьшалась головная боль. Еще у 30% значительно улучшилось самочувствие без дополнительной симптоматической терапии. Только 18% пациентов потребовалось дополнительное введение сульфата магния или НПВП. Во второй группе у 62% больных уменьшилось головокружение, купировалось ощущение дрожи в теле, стабилизировалось АД. В третьей группе при использовании монотерапии Мексидолом® улучшение состояния не произошло ни у одного пациента. Вместе с тем ни одному больному не потребовалось применение бензодиазепинов, ни у кого не было повторных приступов и повторных вызовов СМП, что тоже можно расценивать как положительное влияние Мексидола® в составе комплексной терапии эпилепсии.

Заключение. Мексидол® показывает высокую эффективность при пароксизмах у пациентов с ХИБМ (82%) и ВСД (62%), что может служить основанием для обязательного его включения в алгоритм неотложной помощи на догоспитальном этапе при этих заболеваниях в качестве препарата, с которого следует начинать лечение приступов.

Ключевые слова: скорая медицинская помощь, пароксизмальные состояния, хроническая ишемическая болезнь мозга, вегетососудистая дистония, эпилепсия, Мексидол®.

Пароксизмальное состояние – это припадок (приступ) церебрального происхождения, проявляющийся на фоне видимого здоровья или при внезапном ухудшении хронического патологического состояния, характеризующийся кратковременностью, обратимостью возникающих расстройств, наклонностью к повторениям и стереотипностью. Так, клинически могут проявляться многие заболевания (вегетососудистая дистония, ишемическая болезнь мозга, эпилепсия и др.), и, как правило, первые, кто сталкиваются с различными пароксизмами, – это сотрудники бригад скорой медицинской помощи (СМП). От быстроты и точности проводимой ими диагностики, правильно подобранного комплекса неотложной помощи и тактики выбора места госпитализации зависит благополучие пациента. Кроме того, большое значение имеет экономическая сторона проблемы: эффективная и качественная медицинская помощь на догоспитальном этапе уменьшает количество госпитализаций при пароксизмальных состояниях.

Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат) – препарат с поликомпонентным спектром фармакологических эффектов и многофакторным механизмом действия. К основным его эффектам относятся:

- антигипоксантный;

• церебропротекторный;
• ноотропный;
• антиоксидантный;
• мембраностабилизирующий;
• противосудорожный;
• антиатерогенный;
• транквилизирующий.

В течение последних нескольких лет Мексидол® успешно применяется бригадами СМП при острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК) и черепно-мозговых травмах (ЧМТ). При этом начатое на догоспитальном этапе лечение тяжелых неврологических расстройств доказанно улучшает прогноз восстановления неврологического дефицита, что послужило основой для включения Мексидола® во все современные стандарты и клинические протоколы, касающиеся оказания скорой медицинской и стационарной помощи при лечении больных с ОНМК и ЧМТ. Нами уже были представлены на более ранних олимпиадах материалы по сравнительной характеристике эффективности использования Мексидола® при ОНМК и ЧМТ на догоспитальном этапе, основанные на опыте работы ГБУЗ «Самарская станция скорой медицинской помощи» Самарской области.

Вместе с тем существует множество пароксизмальных расстройств, не несущих прямой угрозы жизни больного и зачастую не требующих экстренной госпитализации, но в значительной мере ухудшающих качество его жизни. К наиболее распространенным из них, по данным статистики вызовов СМП в г. Самаре, относятся:
• церебральные пароксизмы ишемической болезни мозга (ИБМ);
• вегетативные пароксизмы вегетососудистой дистонии (ВСД);
• состояния судорожной готовности после эпилептического приступа.

В последние 5 лет частота вызовов СМП по указанным поводам, согласно данным одной только Самарской станции скорой медицинской помощи, остается стабильно высокой (*табл.*).

Насколько оправданно применение Мексидола® (этилметилгидроксипиридина сукцината) на догоспитальном этапе при данных пароксизмальных расстройствах? Возможно, ответ на этот вопрос поможет врачам и фельдшерам скорой помощи проводить их эффективное лечение.

Хроническая ишемическая болезнь мозга (ХИБМ) – патологическое состояние ЦНС, обусловленное недостаточностью его кровоснабжения. Это прогрессирующее поражение головного мозга клинически проявляется неврологическими, нейропсихологическими и/или психологическими нарушениями. ХИБМ обусловлен хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повторными эпизодами ОМНК – гипертоническими кризами, транзиторными ишемическими атаками (ТИА), инсультом (Яхно Н.Н., 2002).

В МКБ-10 термин ХИБМ отсутствует, что приводит к усложнению его понимания. Ишемическая болезнь мозга включает множество нозологий:
• церебральный атеросклероз – атерома артерий мозга (I67.2);
• прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия – болезнь Бинсвангера (I67.3);
• гипертензивная энцефалопатия (I67.4);
• другие уточненные поражения сосудов мозга (I67.8), в частности ишемия мозга (хроническая), цереброваскулярная болезнь неуточненная I67.9 и др.

Однако в условиях СМП дифференцировать их между собой невозможно, что и делает целесообразным использование термина ХИБМ.

Потенциально обратимые ухудшения неврологического статуса у пациентов с длительным течением гипертонической болезни, перенесенными ОНМК или установленным ранее диагнозом ХИБМ, которые недостаточны для постановки диагноза ОНМК, классифицируются на СМП как церебральные пароксизмы ишемической болезни мозга (I67, код осложнения 313) и входят в состав синдрома пароксизмальных

Таблица. Динамика количества вызовов скорой медицинской помощи в г. Самара (Советская подстанция) в связи с пароксизмальными состояниями

ГОД	НОЗОЛОГИИ		
	ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЯ БОЛЕЗНИ МОЗГА, ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ПАРОКСИЗМ	ВЕГЕТОСОСУДИСТАЯ ДИСТОНИЯ, ВЕГЕТАТИВНЫЙ ПАРОКСИЗМ	ЭПИЛЕПСИЯ
2012	1350	975	768
2013	1504	744	612
2014	1401	942	566
2015	1203	962	598
2016	1160	878	541

состояний. Основными симптомами, которые служат причиной вызова СМП, являются цефалгии, головокружения, синкопальные состояния, астенические проявления, лабильность артериального давления (АД). Рутинно бригадами СМП с целью их купирования применяются бендазол, сульфат магния, а в последнее время приоритетно используется Мексидол®. В связи с тем что причиной патологии служат, как правило, необратимые органические поражения головного мозга, для купирования симптомов не всегда достаточно объема медицинской помощи догоспитального этапа. Вследствие этого пациенты данной группы зачастую вызывают скорую помощь повторно.

ВСД – заболевание вегетативной нервной системы, возникающее из-за дисфункции надсегментарных центров вегетативной регуляции, которая приводит к дисбалансу между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы и, как следствие, неадекватной реактивности эффекторных органов. Основные проявления заболевания, с которыми сталкиваются сотрудники скорой медицинской помощи, – это вегетативные пароксизмы (вегетативный криз, паническая атака). Следует отметить, что вегетативный криз и паническая атака – идентичные состояния; их названия отражают точку зрения на природу приступов. Вегетативный пароксизм диагностируется в случае внезапного развития (с достижением пика в течение 10 мин) приступов, в которых интенсивный страх или дискомфорт сочетаются с ⩾4 ниже перечисленными симптомами:

- пульсацией, сильным сердцебиением;
- потливостью;
- ознобом, тремором;
- ощущением нехватки воздуха, одышкой;
- затруднением дыхания, удушьем;
- болью или дискомфортом в левой половине грудной клетки;
- тошнотой или абдоминальным дискомфортом;
- ощущением головокружения, неустойчивостью, легкостью в голове или предобморочным состоянием;
- ощущением дереализации, деперсонализации;
- страхом сойти с ума или совершить неконтролируемый поступок;
- страхом смерти;
- чувством онемения, покалывания.

При этом возникновение пароксизмов не обусловлено непосредственным физиологическим действием каких-либо веществ (например, лекарственной зависимостью или приемом препаратов) или соматическими заболеваниями (например, тиреотоксикозом). В большинстве случаев панические атаки не связаны с другими тревожными расстройствами («социальными» и «простыми» фобиями, «обсессивно-фобическими расстройствами», «посттравматическими стрессовыми расстройствами»).

Данная проблема крайне актуальна для службы СМП, так как пароксизмы чаще всего сопровождаются удушьем, кардиальным дискомфортом и страхом смерти, что вызывает панику не только у самих пациентов, но и их родственников, и служит поводом к вызову скорой помощи. На догоспитальном этапе применяются β-адреноблокаторы (в ГБУЗ СО «Самарская ССМП», это, как правило, таблетированные формы метопролола по 25–100 мг и др.) и магния сульфат. Однако сотрудникам СМП не всегда получается убедить пациентов в том, что их состояние обусловлено именно функциональными нарушениями, или же обратившийся человек не может исключить действие стрессогенного фактора, вследствие чего происходят повторные вызовы.

Эпилепсия – это заболевание мозга, характеризующееся стойким предрасположением к генерированию эпилептических припадков и нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния (Международная противоэпилептическая лига, 2005). Яркая клиническая картина пароксизмов болезни, включающая различные виды судорожных припадков, служит причиной большого количества вызовов СМП. Кроме того, часто приступ застигает пациента на улице или общественных местах. Тем не менее бригада СМП приезжает по адресу вызова, как правило, уже после судорог, когда пациент находится в состоянии судорожной готовности. Напомним в связи с этим, что судорожная готовность – это вероятность увеличения патологического (эпилептиформного) возбуждения в коре головного мозга сверх уровня (порога), на котором функционирует противосудорожная система мозга.

На догоспитальном этапе при эпилепсии в настоящее время применяются диазепам, вальпроевая кислота, сульфат магния. Существуют исследования, доказывающие потенцирующее действие Мексидола® в составе длительной противосудорожной терапии эпилепсии, позволяющее снизить необходимые дозы антиконвульсантов и их токсические эффекты.

Целью нашего исследования стала оценка эффективности Мексидола® при пароксизмальных состояниях на догоспитальном этапе и усовершенствование клинических рекомендаций для врачей и фельдшеров скорой помощи.

Задачи исследования:

- изучить статистику вызовов СМП в связи с церебральными пароксизмами ХИБМ (I67, код осложнения 313), пароксизмами расстройств вегетативной нервной системы (G90, код осложнения 313) и эпилепсией (G40, коды осложнения 342, 343), по данным ГБУЗ СО «Самарская ССМП»;

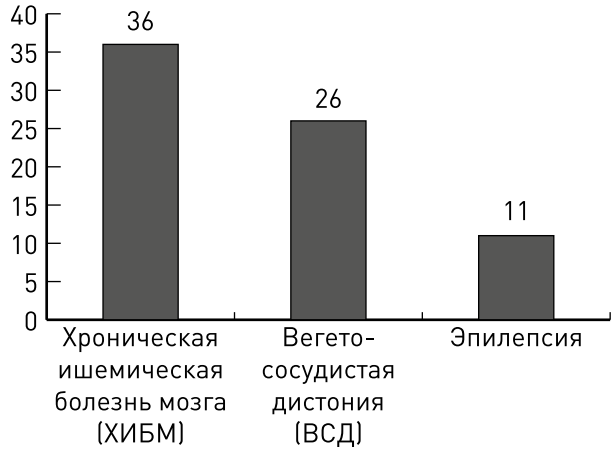
• проанализировать и оценить эффективность применения Мексидола® (этилметилгидроксипиридина сукцината) при перечисленных состояниях у пациентов на догоспитальном этапе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошло 73 пациента (58 женщин и 15 мужчин), которые были разделены по виду патологии на 3 группы. Во всех случаях бригадами СМП с целью базовой терапии для купирования приступа применялся Мексидол®. Средний возраст пациентов составил 45 лет.

В первую группу были включены пациенты с ХИБМ, церебральными пароксизмами; во вторую – с ВСД, вегетативными пароксизмами, в третью – с эпилепсией в состоянии повышенной судорожной готовности после приступа (*рис. 1*). Исследование проводилось путем непосредственного наблюдения, затем на каждого пациента заполнялась медицинская документация.

Рис. 1. Распределение пациентов по группам в зависимости от заболеваний



Пациенты первой группы (30 женщин и 6 мужчин, средний возраст 73±15 лет) имели перенесенные нарушения мозгового кровообращения, длительное течение гипертонической болезни или ХИБМ в анамнезе (если на догоспитальном этапе невозможно диагностировать другое заболевание). Кроме того, в эту группу вошли больные, изначально госпитализированные с подозрением на ОНМК, у которых после проведения компьютерной томографии (КТ) и осмотра невролога в сосудистом центре этот диагноз был исключен и диагностирован церебральный пароксизм ИБМ. Критериями исключения пациентов из 1-й группы служили ОНМК, опухоли головного мозга, последствия ЧМТ и токсические энцефалопатии.

Основные жалобы, ставшие причинами вызова СМП у пациентов первой группы:

• головокружение (91%);
• головная боль (55%);
• лабильность АД (48%);
• дрожь в теле (27%).

Большинство из этих пациентов испытывало такие приступы ранее и имело более одной жалобы. Все больные принимали лекарственные средства в связи с сопутствующими заболеваниями с различной приверженностью, однако ни один из них за последние 6 мес не использовал препараты, улучшающие мозговое кровообращение.

Вторую группу (26 женщин, средний возраст 27±10 лет) составили пациенты с различными вегетативными расстройствами без органической патологии в анамнезе или пациенты, у которых установить причину вегетативной дисфункции на догоспитальном этапе было невозможно.

Основные жалобы, послужившие причинами вызова СМП у второй группы:

• головокружение (70%);
• лабильность АД (66%);
• дрожь в теле (60%);
• чувство сердцебиения (49%).

Большинство пациентов испытывало такие приступы ранее и имело более одной жалобы.

Третья группа (9 мужчин и 2 женщины) была представлена пациентами, страдающими эпилепсией и находящимися после эпиприступа в состоянии повышенной судорожной готовности.

Основные причины вызова СМП в третьей группы:

• дрожь в теле (79%);
• лабильность АД (51%);
• фасцикуляции (51%).

Всем пациентам во всех трех группах лечение было начато с внутривенного введения 5 мл 5% Мексидола®. После этого:

• за положительный результат принималось уменьшение или исчезновение симптомов, которые послужили поводом к вызову СМП;
• за отрицательный результат принималось отсутствие клинически выраженного эффекта и необходимость введения других препаратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате применения Мексидола® положительный результат в первой группе наблюдался у 82% больных, во второй группе – у 62%; в третьей группе положительного результата от монотерапии Мексидолом® не было.

В первой группе у большей части пациентов после однократного введения Мексидола® жалобы купировались: стабилизировалось АД, проходило головокружение, уменьшалась головная боль (19 человек, 52%). Еще у 11 человек (30%) значительно улучшилось самочувствие без дополнительной симптоматической терапии.

Рис. 2. Оценка результатов применения Мексидола® в первой группе (пациенты с хронической ишемической болезнью мозга)

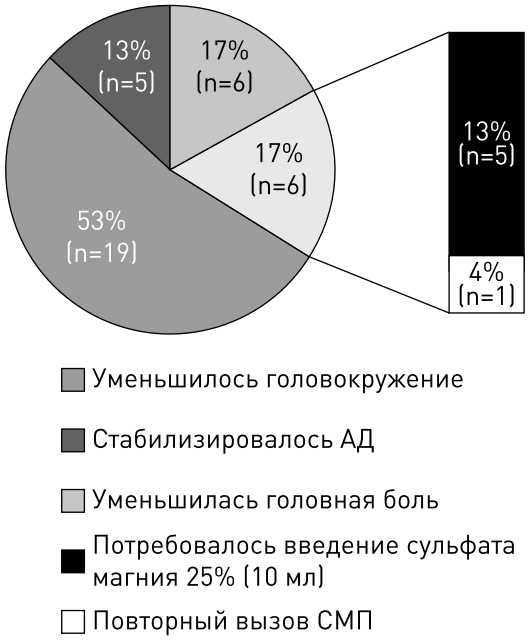
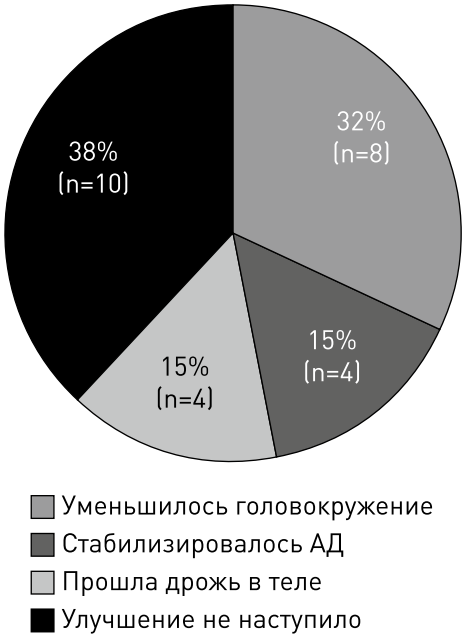


Рис. 3. Оценка результатов лечения Мексидола® во второй группе (пациенты с вегетососудистой дистонией)



Только 6 пациентам (18%) потребовалось дополнительное введение сульфата магния или НПВП (*рис. 2*).

Во второй группе улучшение наступило у 16 человек (62%): уменьшилось головокружение, купировалось ощущение дрожи в теле, стабилизировалось АД. У 10 человек улучшения не наступило (38%), им потребовалось дополнительное введение сульфата магния или метопролола (*рис. 3*).

В третьей группе при использовании монотерапии Мексидолом® улучшение состояния не произошло ни у одного пациента. Всем им дополнительно был введен магния сульфат 25%. В то же время ни одному больному не потребовалось применение препаратов бензодиазепинового ряда (диазепам). Повторных приступов и повторных вызовов СМП в этой группе отмечено не было, что тоже можно расценивать как положительное влияние Мексидола® в составе комплексной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мексидол® показывает самую высокую эффективность при пароксизмах у пациентов с ХИБМ (82%) и ВСД (62%), что может служить рекомендацией для обязательного его включения в алгоритм неотложной помощи на догоспитальном этапе при этих заболеваниях в качестве препарата, с которого надо начинать лечение приступов.

У больных эпилепсией применение Мексидола® полностью симптомов не купировало, тем не менее после его использования не требовалось дополнительного введения бензодиазепинов, а терапия в комплексе с сульфатом магния приводила к отсутствию повторных припадков и, как следствие, повторных вызовов СМП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карлов В.А. Пароксизмальные состояния в неврологической клинике: дефиниции, классификация, общие механизмы патогенеза. В кн. тез. докл. VII Всерос. съезда неврологов. М.: АО «Буклет», 1995. С. 397.
2. Трубченков В.С., Пинегин Л.Е., Шумахер Г.И. Дисциркуляторная энцефалопатия. Учебное пособие для врачей-интернов, ординаторов, врачей общей практики. Алтайский государственный медицинский университет (ГОУ ВПО АГМУ Росздрава) Кафедра нервных болезней с курсом неврологии и рефлексотерапии ФПК и ППС. Барнаул, 2008. С. 53.
3. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. Под ред. А.М. Вейна. М.: Медицинское информационное агентство, 2000. 752 с.
4. Нервные болезни под ред. М.М. Одинака. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2014. 526 с.

5. Национальное руководство по скорой помощи (Национальное руководство). А.Л. Верткин. М.: Эксмо, 2012. 816 с.
6. Голубев В.Л., Вейн А.М. Неврологические синдромы: руководство для врачей, 6-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 736 с.
7. Пособие для практических врачей-неврологов, эпилептологов. Под ред. акад. РАМН, проф. Е.И. Гусева. ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Росздрава, кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета с курсом ФУВ, 2006.
8. Томас Р. Броун, Грегори Л. Холмс. Эпилепсия. Клиническое руководство. Пер. с англ. М.: «Издательство БИНОМ», 2014. 280 с.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® ПРИ АСТЕНИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

М.В. ФЕОКТИСТОВА
Амбулаторно-поликлинический центр ГБУЗ «Городская клиническая больница № 68» Департамента здравоохранения Москвы

Цель исследования – изучить эффективность препарата Мексидол® при астеническом синдроме у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Материал и методы. 20 пациентов с АС получали Мексидол® в дозе 5% 5,0 мл внутривенно в течение 10 дней с дальнейшим переходом на таблетированную форму по 125 мг 3 раза в сутки в продолжение 2 мес. Группа контроля, которая не принимала Мексидол®, также состояла из 20 пациентов с АС. У всех больных был диагностирован онкологический процесс 2–3 стадии, по поводу которого они проходили лечение у онколога. Пациенты наблюдались в течение 70±5 дней. Контрольные осмотры проводились в первый день приема, через 30 дней и на 70-й день лечения.

Результаты. В группе исследования было достигнуто статистически достоверное снижение выраженности астении по шкале MFI-20, улучшение мнестических функций по шкале MMSE, уменьшение болевого синдрома по шкале ВАШ, снижение депрессии и тревожности по шкале HADS. При этом динамика и степень улучшения всех этих показателей были выше, чем в контрольной группе.

Заключение. Мексидол® может быть рекомендован к использованию у пациентов с астенией на фоне онкологических заболеваний.

Ключевые слова: астенический синдром, онкология, Мексидол®.

Астенический синдром (АС), или синдром хронической усталости, – очень часто встречающийся синдром в практике невролога. Частота встречаемости данного синдрома, по разным данным, колеблется от 20 до 60% в общеклинической практике, у пациентов с онкологическими заболеваниями она намного выше. Это полиморфное состояние значительно снижает качество жизни пациентов, приводит их к дезадаптации, а также повышает риск суицидальной смертности, что показывает важность лечения и диагностики этого синдрома.

У АС нет четких критериев и описания патогенеза. Одно из возможных его определений следующее: АС – состояние, характерными чертами которого являются слабость, утомляемость, эмоциональная лабильность, гиперестезия, нарушение сна. Кроме того, больных с этим синдромом могут беспокоить мышечная боль, головокружение, головная боль, диспепсические явления, снижение памяти и внимания, кардиалгия, дорсалгия, тахикардия, гипергидроз, тревожность, лабильность, чувство страха, внутреннее напряжение, нарушение либидо, похудение, снижение аппетита, отечность, дисменорея. Согласно американской классификации Центра по контролю и профилактики заболеваний, главным в определении АС является наличие слабости и утомляемости, которые не проходят после отдыха, длительность этих жалоб свыше 6 мес, а также снижение толерантности к нагрузке более чем на 50%.

У онкологических больных в зависимости от локализации возможно развитие любой формы астении (по классификации Ласкова Б.И., 1981):

- цереброгенной – развивается в результате органического поражения ЦНС;
- соматогенной – возникает при поражении внутренних органов, часто имеет яркую клиническую картину соматического заболевания, в том числе и опухолевого;
- церебросоматогенной – смешанная форма астении;
- адаптационной – развивается на фоне чрезмерной психической нагрузки.

Для диагностики АС в настоящее время наиболее часто используются:

- субъективная шкала оценки астении (MFI-20), или многомерный опросник на утомляемость

(multidimensional fatigue inventory – MFI). MFI позволяет оценить усталость, физическую и умственную утомляемость, снижение мотиваций и снижение активности. Данная шкала включает 20 пунктов, которые оценивают разные стороны астении. Пункты объединяются в субшкалы. По каждой из перечисленных субшкал вычисляется свой суммарный балл. Кроме того, высчитывается общий суммарный балл, который в норме не должен превышать 20–30 пунктов;

- шкала оценки тяжести астении (FSS). Она включает 9 пунктов, которые показывают восприятие АС пациентом.

В диагностике АС используются и дополнительные шкалы:

- визуальная аналоговая шкала (ВАШ) боли. Пациент оценивает выраженность болевого синдрома по 10-балльной шкале, где 1 – отсутствие боли, 10 – невыносимая боль;
- различные шкалы оценки тревоги и депрессии, такие как госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Шкала разбита на 2 столбца (оценка депрессии и тревоги), в каждом по 7 пунктов, ответы на которые дают от 0–3 баллов. Интерпретация суммарных результатов: 0–7 баллов – норма, отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги/депрессии; 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия; ⩾11 баллов – клинически выраженная тревога/депрессия;
- анкета вегетативных расстройств – опросник, позволяющий оценить выраженность вегетативных нарушений;
- анкета качества сна – опросник, позволяющий оценить выраженность нарушений сна;
- краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) – опросник с заданиями, которые позволяют оценить основные когнитивные функции. Интерпретация результатов: 28–30 баллов – нет нарушений когнитивных функций; 24–27 баллов – преддементные когнитивные нарушения; 20–23 балла – деменция легкой степени выраженности; 11–19 баллов – деменция умеренной степени выраженности; 0–10 баллов – тяжелая деменция.

К немедикаментозным методам лечения АС относятся дозированные физические нагрузки и образовательные программы для родственников и пациентов, доказан эффект когнитивной терапии.

Основные психотерапевтические подходы к лечению АС:

- симптоматическая психотерапия;
- терапия, направленная на патогенетические механизмы;
- личностно-ориентированная (реконструктивная) психотерапия.

Возможно также использование лечебной физкультуры, массажа, физиотерапии, иглорефлексотерапии и др.

В отношении медикаментозных методов лечения АС нет четких рекомендаций. Основными препаратами, применяемыми при этом синдроме, являются антидепрессанты:

- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС);
- трициклические;
- четырехциклические и атипичные;
- фитопрепараты (экстракт зверобоя);
- обратимые ингибиторы МАО.

При преобладании тревожных расстройств, панических атак, нарушений сна применяются транквилизаторы. При наличии у пациента фобических, ипохондрических расстройств возможно назначение легких нейролептиков.

Немаловажную роль в лечении АС играют неспецифические лекарственные препараты, которые оказывают адаптогенный, энерговосполняющий, антистрессовый эффекты:

- комплексы витаминов с макро- и микроэлементами (витамины группы А, В, С, Е, кальций, магний);
- средства, улучшающие мозговой метаболизм (ноотропы, нейропротекторы, антиоксиданты).

Целью нашего исследования стала оценка эффективности препарата Мексидол® при АС у пациентов с онкологическими заболеваниями.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 20 пациентов (11 мужчин, 9 женщин, средний возраст 47±10 лет) с диагнозом АС, установленным по вышеописанным критериям. Этой группе участников был назначен Мексидол® в дозе 5% 5,0 мл внутривенно в течение 10 дней с дальнейшим переходом на таблетированную форму по 125 мг 3 раза в сутки в продолжение 2 мес. Группа контроля, которая не принимала Мексидол®, также состояла из 20 пациентов (10 мужчин, 10 женщин, средний возраст 45±11 лет) с диагностированным АС. У всех пациентов был диагностирован онкологический процесс 2–3 стадии, по поводу которого они проходили лечение у онколога.

Всем пациентам были проведены неврологический осмотр, ультразвуковая допплерография (УЗДГ) магистральных сосудов головы и шеи, МРТ головного мозга. Также больным была назначена соответствующая их симптомам специфическая терапия антидепрессантами, транквилизаторами.

Пациенты наблюдались в течение 70±5 дней. Контрольные осмотры проводились в первый день приема, через 30 дней и на 70-й день лечения. Для оценки состояния пациентов использовались следующие шкалы: субъективная шкала оценки астении (MFI-20), ВАШ боли, госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), краткая шкала оценки психического статуса (MMSE).

Таблица. Данные по шкалам MFI-20, HADS (Д – депрессия, Т – тревожность), MMSE, ВАШ в группах контроля и исследования до и после 70 дней лечения

ПОКАЗАТЕЛИ	ГРУППА ИССЛЕДОВАНИЯ		ГРУППА КОНТРОЛЬ	
	ДО ЛЕЧЕНИЯ	70 ДНЕЙ	ДО ЛЕЧЕНИЯ	70 ДНЕЙ
MFI-20	68±7	35±4	66±8	40±5
MMSE	18±3	25±3	19±4	23±3
ВАШ	2±2	0±1	2±3	1±1
HADS Д	13±3	6±3	10±5	7±3
HADS Т	10±2	5±4	11±2	8±2

Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica. Применялись параметрические и непараметрические методы анализа (Вилкоксона, Стьюдента, Манна–Уитни, значение стандартной ошибки величина стандартного отклонения), расчеты производились с $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

До начала лечения в группе исследования по субъективной шкале оценки астении (MFI-20) наблюдалось значительное превышение нормы (68±7 баллов), что говорило о выраженном АС у большинства пациентов. Данные шкалы MMSE (18±3 баллов) свидетельствовали о наличии у большинства пациентов легкой и умеренной деменции. По шкале ВАШ у большинства пациентов отмечалась невыраженная головная боль (2±2 балла). В соответствии со шкалой HADS у большинства пациентов была выявлена умеренная депрессия (13±3 баллов) и менее выраженная тревожность (10±2 баллов). У пациентов в контрольной группе наблюдались схожие результаты: по шкале MFI-20 – 66±8 баллов, по шкале MMSE – 19±4 баллов, по шкале ВАШ – 2±3 балла, по шкале HADS в графе «депрессия» – 12±5 баллов, в графе «тревожность» – 14±2 балла. Таким образом, можно говорить об идентичности выбранных групп в отношении клинической картины АС.

Через месяц лечения у пациентов в группе контроля наблюдалась тенденция к снижению степени выраженности астении по шкале MFI-20: 56±6 баллов. По шкале MMSE и по шкале оценке боли ВАШ улучшений не отмечалось: 20±4 и 2±2 балла соответственно. По шкале HADS в графах «депрессия» и «тревожность» отмечалась тенденция к улучшению: 8±4 и 8±2 балла соответственно.

В основной группе исследования было выявлено статистически достоверное снижение выраженности АС по шкале MFI-20: 52±5 баллов ($p < 0,05$). Также отмечалась тенденция к улучшению мнестических функций по шкале MMSE (22±2 балла), по шкале ВАШ изменений не наблюдалось (2±2 балла). По шкале HADS после курса применения препарата Мексидол® уменьшилась степень депрессии и тревожности: 7±2 баллов ($p < 0,05$) по обоим показателям.

Данные состояния пациентов по различным шкалам от начала лечения до второго обследования (через 30 дней терапии) суммированы на *рис. 1.*

Данные, полученные по завершении исследования через 70 дней лечения, были следующими (*табл.* и *рис. 2*): у пациентов в группе контроля наблюдалось снижение выраженности астении по шкале MFI-20 до 40±5 баллов ($p < 0,05$). Также было отмечено улучшение когнитивных функций по шкале MMSE (23±4 балла), показателей

Рис. 1. Данные по шкалам MFI-20, HADS, MMSE и ВАШ в группах контроля и исследования до лечения и после 30 дней лечения

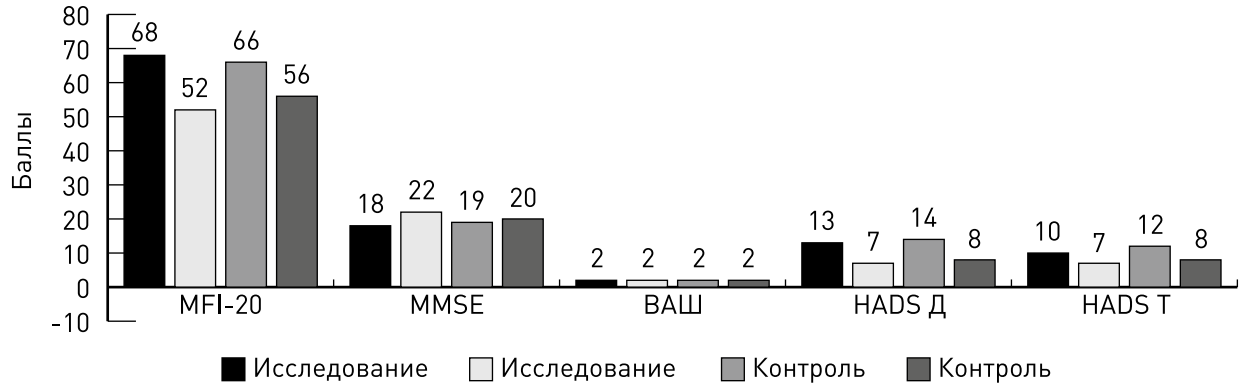
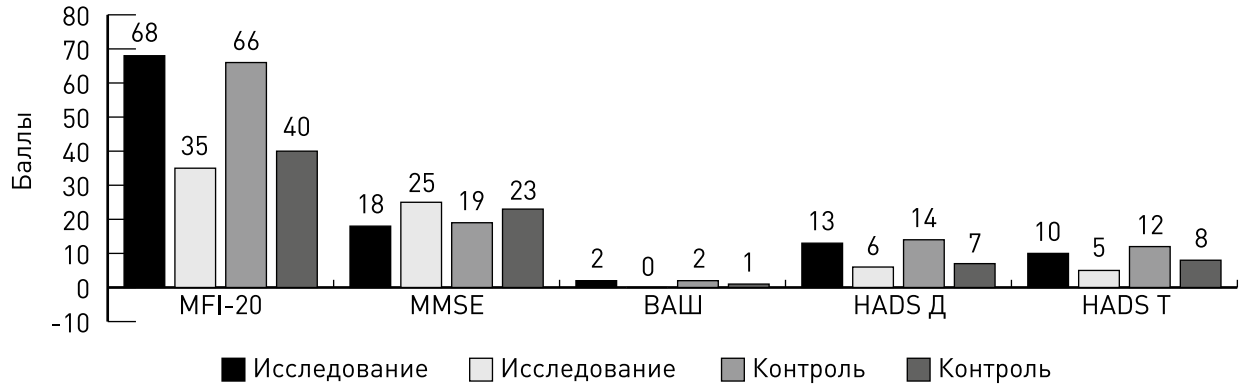


Рис. 2. Данные по шкалам MFI-20, HADS, MMSE, ВАШ в группах контроля и исследования до лечения и после 70 дней лечения



«депрессия» и «тревожность» по шкале HADS (7±3 баллов (p <0,05) и 8±2 балла (p <0,05) соответственно). По шкале оценки боли ВАШ изменений не было (1±1 балл).

В группе исследования было достигнуто статистически достоверное снижение выраженности астении по шкале MFI-20: 35±5 баллов (p <0,05). Кроме этого, было отмечено достоверное улучшение мнестических функций по шкале MMSE (25±3 балла (p<0,05)), уменьшение болевого синдрома по шкале ВАШ до 0±1 баллов. По шкале HADS степень депрессии снизилась до 6±3 баллов (p <0,05), тревожности – до 5±4 баллов (p <0,05).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из этого исследования, можно сделать вывод, что при использовании у онкологических больных препарата Мексидол® в дозировке 5% 5,0 мл внутривенно в течение 10 дней с переходом на 2-месячный прием таблетированной формы препарата (по 125 мг 3 раза в сутки) быстрее, чем в группе контроля, наступало уменьшение АС по шкале MFI 20, депрессии и тревоги по шкале HADS. Помимо этого, на протяжении исследования и к концу исследования было выявлено статистически значимое улучшение состояния когнитивных функций пациентов по шкале MMSE, чего не наблюдалось в группе контроля. У всех пациентов в группе исследования к концу лечения наблюдалось стойкое улучшение состояния и показателей по всем шкалам. У большинства пациентов значительно снизился уровень депрессии и тревоги до легкого и субклинического уровня, уменьшился до легкой степени или полностью регрессировал болевой синдром, улучшились когнитивные функции до легкой деменции и предкогнитивных нарушений. В связи с этим препарат Мексидол® может быть рекомендован к использованию у пациентов с астенией на фоне онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арцимович Н.Г., Галушина Т.С. Синдром хронической усталости. М.: Научный мир, 2002. С. 220.
2. Дюкова Г.М. Эффективная неврология и психиатрия. 2012. № 1. С. 16–22.
3. Дюкова Г.М. Астения: критерии диагностики и лечение. Справочник поликлинического врача. 2007. № 11. С. 9–13.
4. Roberts E., Wessely S., Chalder T. et al. Mortality of people with chronic fatigue syndrome: a retrospective cohort study in England and Wales from the South London and Maudsley NHS Foundation Trust Biomedical Research Centre (SLaM BRC) Clinical Record Interactive Search (CRIS) Register. Lancet. 2016 Apr 16; 387(10028): 1638–43. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01223-4. Epub 2016 Feb 10.
5. Mead G., Lynch J., Greig C. et al. Evaluation of fatigue scales in stroke patients. Stroke. 2007; 38(7): 2090–95.
6. Moss-Morris R., Sharon C., Tobin R., Baldi J.C. A randomized controlled graded exercise trial for chronic fatigue syndrome: outcomes and mechanisms of change/ J. Health Psychol. 2005; 10(2): 245–259.
7. Prins J.B., Bleijenberg G., Bazelmans E. et al. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2001; 357(9259): 841–47.
8. Van Houdenhove B., Pae C.U., Luyten P. Chronic fatigue syndrome: is there a role for non-antidepressant pharmacotherapy? Expert. Opin. Pharmacother. 2010; 11(2): 215–23.
9. Zwarts M.J., Bleijenberg G., van Engelen B.G. Clinical neurophysiology of fatigue. Clin Neurophysiol. 2008; 119(1): 2–10.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® НА ФИЗИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ДОРСОПАТИЯМИ, ЦЕРВИКОКРАНИАЛГИЯМИ МЫШЕЧНО-ТОНИЧЕСКОЙ ФОРМЫ НА ФОНЕ ШЕЙНОГО ОСТЕОХОНДРОЗА

Р.М. ХИСАМИЕВА
ГАУЗ «Городская поликлиника № 7» г. Казань

Цель исследования – оценка влияния препарата Мексидол® на физическую активность и восстановление больных остеохондрозом при его сочетании с лечебной физкультурой (ЛФК).

Материал и методы. В исследование были включены 50 пациентов среднего возраста 61±11,17 лет с диагнозом шейный остеохондроз. У пациентов 1-й (основной) группы (n=30), помимо ЛФК с нагрузкой на шейный отдел позвоночника, применялся парентеральный Мексидол® в дозе 5% 5 мл в сутки в продолжение 12 дней с дальнейшим переходом на прием таблеток по 125 мг в течение 2 мес. Во 2-й (контрольной) группе пациентов (n=20) использовалась только ЛФК. Продолжительность наблюдения составила 4 мес. Все пациенты находились на стационарном и амбулаторном лечении.

Результаты. Динамика показателей проб дыхательной системы при применении Мексидола® была достоверно лучше: к концу исследования показатели пробы Штанге составили 48,0±8,55 в основной группе против 37,6±8,02 с в контрольной (при исходном уровне 34,3±8,05 с в обеих группах); показатели пробы Генче – 32,6±8,76 с против 29±3,46 с (при исходном уровне 27,6±8,46 с). Также отмечены положительные изменения в результатах теста оценки качества жизни SF 36.

Заключение. При применении Мексидола® в сочетании с ЛФК улучшается амплитуда, точность движений; увеличивается продолжительность ремиссионного периода при дорсопатиях, повышается качество жизни, улучшаются показатели при физических нагрузках (пробах) со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и вегетативной нервной систем.

Ключевые слова: качество жизни, физические пробы, сердечная, дыхательная, вегетососудистая системы, физическая активность, лечебная физкультура, шейный остеохондроз, дорсопатии, Мексидол®.

Заболевания опорно-двигательного аппарата являются социально отягощающим фактором, занимая 2-е место в мире по дням и 3-е по случаям временной нетрудоспособности среди всех классов болезней. Так, по данным ВОЗ, больше 4% населения земного шара страдают заболеваниями суставов и позвоночника. Половина всего трудоспособного населения России каждый год берет больничный в связи с болью в пояснице. Боль в спине стоит на 2-м месте по частоте обращения к врачу после респираторных инфекций. В среднем на лечение болей в спине, шее и головной боли у жителя России уходит более 30 000 руб. в год (покупка обезболивающих, противовоспалительных препаратов, различных мазей, корсетов и др.).

Остеохондроз – это комплекс дистрофических нарушений в суставных хрящах. Он может развиваться практически в любом суставе, но чаще всего поражает межпозвоночные диски. В зависимости от локализации выделяют шейный, грудной и поясничный остеохондроз.

Первопричина остеохондроза – прямохождение. В процессе взросления у человека физиологически редуцируется сосудистое русло в межпозвонковых дисках, поэтому питание их происходит диффузно. Этим осложняется восстановление межпозвонковых дисков после травм и нагрузок. Неполноценность рациона питания усугубляет остеохондротические процессы: хрящ теряет эластичность и прочность, изменяется его форма и консистенция.

Отрицательно сказывается на дисках нерациональная и несимметричная работа мышц позвоночника при неправильных привычных позах, недостаточной разминке, ношении сумок на плече, использовании мягких подушек и матрацев.

Во время дегенеративного процесса в позвоночнике часто страдают сосуды, нарушается кровообращение головного мозга. Мексидол® при остеохондрозе шейного отдела осуществляет мембранопротекторное (восстановление липидов), антиоксидантное и противосудорожное действие. Препарат помогает организму справляться с нехваткой кислорода в головном мозге и стабилизировать работу жизненно важных клеток.

Интенсивное сдавливание сосудов при развитии шейного остеохондроза приводит к ослабеванию стенок сосудов, закупорке артерий, снижению их тонуса. Мексидол® помогает восстановить нормальное состояние поврежденных тканей, увеличивает стойкость организма к гипоксии. Важное свойство препарата – антиоксидантный эффект, позволяющий устранить боль и облегчить состояние пациента в острый период болезни. Мексидол® выводит из поврежденных тканей вредные вещества, провоцируя, таким образом, процессы регенерации.

Мексидол® чаще всего назначают при серьезных нарушениях кровообращения мозговых клеток. Такое состояние бывает во время обострения запущенной стадии остеохондроза шейного отдела. Кроме того, препарат используется при вегетососудистых отклонениях, когда снижен тонус сосудов из-за ущемления волокон в поврежденных тканях позвоночника.

Остеохондроз позвоночника в шейном отделе способен вызывать серьезные нарушения в кровообращении. Ущемление волокон и спинного канала приводит к тяжелым патологиям сосудов, в связи с чем мозг перестает получать нужное количество кислорода. В таком случае комплексная терапия включает использование Мексидола®, который за счет восстановления мозгового кровообращения существенно улучшает состояние больного.

Мексидол® устраняет перекисные формы кислорода, которые оказывают губительное влияние на нервные клетки. При длительном применении повышается содержание полезных жиров – фосфатидилинозита и фосфатидилсерина, снижающих вязкость липидного слоя и предотвращающих разрушение клеточных мембран.

Мексидол® при шейном остеохондрозе помогает улучшить кровоснабжение головного мозга за счет повышения энергетических функций внутриклеточных митохондрий. При этом повышается пропускная способность клетки, что ускоряет восстановление клеточного ряда после повреждений. К дополнительным преимуществам лекарства относится его низкая токсичность.

Лечебная физкультура (ЛФК) помогает укрепить мускулатуру, упражнения на растяжку снимают мышечное напряжение. Эффективной считается методика постизометрической релаксации, когда после сильного напряжения мышц следует их растяжение.

ЛФК при шейном остеохондрозе на фоне других методов воздействия значительно улучшает общее состояние пациента. При регулярном выполнении комплекса специальных упражнений наблюдаются следующие эффекты:

- улучшение кровоснабжения пораженной области и ткани головного мозга;
- уменьшение отека за счет нормализации лимфооттока;
- восстановление эластичности связок и мышечных волокон;
- укрепление околопозвоночных мышц, за счет чего создается мягкий дополнительный каркас для нервов и сосудов шеи;
- снижение вероятности образования костных разрастаний (остеофитов);
- восстановление объема движений в межпозвоночных суставах;
- адаптация вестибулярного аппарата к физической нагрузке;
- устранение спазма.

Целью нашего исследования было изучение влияния Мексидола® на физическую активность и восстановление больных остеохондрозом при его сочетании с ЛФК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 50 пациентов среднего возраста 61±11,17 лет с диагнозом «шейный остеохондроз». Диагноз устанавливали на основании данных анамнеза, клинического обследования и заключения лечащего врача (терапевта).

Пациенты были разделены случайным образом на две группы:

- в 1-й (основной) группе пациентам (n=30) в сочетании с ЛФК с нагрузкой на шейный отдел позвоночника в течение первых 12 дней применялся парентеральный Мексидол® в дозе 5% 5 мл в сутки, далее назначалось применение таблеток по 125 мг курсом 2 мес;
- во 2-й (контрольной) группе пациентов (n=20) использовалась только ЛФК.

Продолжительность наблюдения составила 4 мес. Все пациенты находились на стационарном и амбулаторном лечении.

Пациентам были проделаны проба Генчи (задержка дыхания на выдохе) и проба Штанге (задержка дыхания на вдохе), а также проведен тест оценки качества жизни SF-36.

SF-36 состоит из 36 вопросов, сгруппированных в 8 шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Из них формируют два параметра: психологический и физический компоненты здоровья.

Комплекс лечебной гимнастики при шейном остеохондрозе включал изометрическую гимнастику и динамический комплекс (*табл. 1*).

Таблица 1. Изометрическая гимнастика и динамический комплекс упражнений при шейном остеохондрозе

ИЗОМЕТРИЧЕСКАЯ ГИМНАСТИКА	ДИНАМИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС УПРАЖНЕНИЙ
1. Положив правую ладонь на соответствующую щеку, надавливают на голову, пытаясь наклонить ее влево. Одновременно прикладывают усилия для сопротивления этому воздействию. Аналогичные манипуляции повторяют и для левой ладони. **2.** Сплетя пальцы, кладут ладони на область лба и надавливают на голову, пытаясь отклонить ее кзади. Мышцы шеи должны сопротивляться этому воздействию. **3.** Поместив два сложенных кулака под подбородок, делают попытку наклонить голову книзу. **4.** Сплетя пальцы рук, помещают их на затылок и пытаются откинуть голову кзади. **5.** Поместив левую ладонь на правую щеку, следует немного развернуть голову влево. Те же действия повторяют и для противоположной стороны. **6.** Наклонив голову к правому плечу, левую ладонь помещают на соответствующую височную область. Преодолевая противодействие, возвращают голову в привычное положение. То же повторяют и для противоположной стороны. **7.** Приблизив подбородок к груди, кладут руки на затылок. Медленно возвращают голову в вертикальное положение, преодолевая сопротивление	**1.** Разведя ноги, руки вытягивают перед собой. Сжимают и разжимают пальцы, после чего встряхивают кисти. **2.** Соединив ноги, опускают руки. Поднимают одну руку параллельно полу и отводят ее в сторону вместе с верхней половиной туловища. Упражнение повторяют для обеих сторон. **3.** Немного разводят ноги, руки помещают на талию. Необходимо попытаться ухом дотянуться до соответствующего плеча. **4.** Согнутые в локтях руки разводят в стороны, кисти помещают на плечи. **5.** Опустив руки вдоль туловища, совершают круговые движения в плечевом суставе. **6.** Дыхательная гимнастика, при которой во время вдоха нужно выставить живот, а во время выдоха – подтянуть. **7.** В том же положении поворачивают голову налево, а затем направо. **8.** Соединив ноги, помещают руки на колени, а пальцы переплетают. Поднимают руки вверх, совместив это действие с вдохом, а затем на выдохе опускают. **9.** Нагибают голову, максимально приблизив подбородок к области яремной вырезки. **10.** Совершают скользящие движения ладонями вдоль туловища по бокам. **11.** Сводят, а затем разводят лопатки. **12.** Совершают круговые попеременные движения прямыми руками в плечевом суставе (наподобие плавания стилем кроль). **13.** Подняв руки вверх через стороны, соединяют ладони, а затем возвращают в прежнее положение. **14.** Положив кисти на плечи, делают круговые движения вперед и назад. **15.** Руки вытягивают параллельно полу, разводят в стороны на вдохе и возвращают в прежнее положение на выдохе. **16.** Подняв левую руку через сторону кверху, пытаются достать до правого уха. **17.** Сцепленные руки поднимают кверху и попеременно опускают на колени. **18.** Отводят прямую правую руку назад, левую поднимают кверху, затем меняют положение. **19.** Согнув руки в локтевых суставах, совершают движения, как при плавании стилем брасс

РЕЗУЛЬТАТЫ

К концу лечения результаты опросника качества жизни SF-36 у пациентов, принимавших Мексидол®, были следующими:

- физическое функционирование – 71,6±е35,08%;
- ролевое функционирование – 41,6±38,03%;
- интенсивность боли – 28,3±22,81%;
- ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, – 71±18,8%;
- психическое здоровье – 81,6±16,07%.

Динамика показателей проб дыхательной системы в группе Мексидола® была достоверно лучше, чем в контрольной группе (*табл. 2*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в группе пациентов, применявших в сочетании с ЛФК препарат Мексидол®, были достоверно выше показатели проб дыхательной системы, что говорит об эффективности включения этого препарата в комплексное лечение шейного остеохондроза.

Таблица 2. Показатели проб дыхательной системы в группах исследования

ПОКАЗАТЕЛЬ	ДО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ		В ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЙ ДЕНЬ ЛЕЧЕНИЯ	
	ОСНОВНАЯ ГРУППА (ЛФК + МЕКСИДОЛ®)	КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА	ОСНОВНАЯ ГРУППА (ЛФК + МЕКСИДОЛ®)	КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА
Среднее значение пробы Штанге	34,3±8,05 с		48,0±8,55 с	37,6±8,02 с
Среднее значение пробы Генче	27,6±8,46 с		32,6±8,76 с	29±3,46 с

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т.А. Отечественный препарат нового поколения мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение. Методические рекомендации. М., 2005.
2. Епифанов В.А. и соавт. Лечебная физкультура и врачебный контроль. М., Медицина, 1990. 368 с.
3. Пирогова Л.А. Основы медицинской реабилитация и немедикаментозной терапии: учеб. пособие. Гродно: ГрГМУ, 2008. 212 с.
4. Физическая реабилитация. Учебник для студентов вузов, 3-е изд., перераб. и доп. Под ред. С.Н. Попова. Ростов-н/Д.: М.: Феникс, 2005. 608 с.
5. Данилов И.М. Остеохондроз для профессионального пациента. К., 2010. 416 с.
6. Очерет А.А. Остеохондроз. Большие и маленькие трагедии. М.: Современник. 2000. 96 с.
7. Епифанов В.А., Епифанов А.В. Остеохондроз позвоночника. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 272 с.
8. Жулев Н.М. и соавт. Остеохондроз позвоночника: руководство для врачей. Спб., Лань, 2001. 592 с.
9. Спиридонов И.И. Шейный остеохондроз. Ставрополь: книжное изд-во, 1983. 48 с.
10. www.ProHondroz.ru
11. http://systawy.ru
12. www.mypozvonok.ru

ИШЕМИЧЕСКИЙ МОЗГОВОЙ ИНСУЛЬТ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

Н.В. ЦЫГАН, С.Н. ЯНИШЕВСКИЙ, С.Ю. ГОЛОХВАСТОВ, С.В. КОЛОМЕНЦЕВ, Р.В. АНДРЕЕВ, В.А. ЯКОВЛЕВА, О.С. КАРПОВА, И.А. ВОЗНЮК, М.М. ОДИНАК, И.В. ЛИТВИНЕНКО

Кафедра нервных болезней ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, г. Санкт-Петербург

В представленной статье рассмотрены направления совершенствования реперфузионной терапии при ишемическом мозговом инсульте. Одним из таких методов служит сочетание реперфузионной терапии с нейропротективным лекарственным препаратом Мексидол®. В частности, согласно исследованиям, комбинация системного тромболизиса с нейропротективной терапией такими средствами, как Мексидол®, магния сульфат и глицин, позволило достоверно уменьшить выраженность неврологического дефицита и снизить реакцию системного воспаления по сравнению с контрольной группой, не получавшей в составе сочетанной терапии Мексидол®. Возможность спонтанной реканализации и необходимость защиты нервной ткани от ишемического и реперфузионного повреждения подтверждают актуальность применения Мексидола® в случаях невозможности проведения реперфузионной терапии.

Ключевые слова: ишемический инсульт, реперфузионная терапия, Мексидол®.

По результатам 2015 г. ВОЗ отнесла Россию к странам, наиболее эффективно борющимся с неинфекционными заболеваниями. Совершенствование профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и системы оказания медицинской помощи при острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК) позволили снизить смертность и улучшить исходы при этой патологии. Так, в 2015 г. уровень госпитальной летальности при ишемическом инсульте составил 16,8–18,9%, при геморрагическом инсульте – 38,7%, что в несколько раз ниже показателей 2005–2007 гг., когда смертность при ишемическом инсульте достигала 30–40%, а при геморрагическом – 60–70%.

Реперфузионная терапия позволяет увеличить вероятность реканализации и уменьшить вероятность реокклюзии, что лежит в основе успешного восстановления кровотока и сохранения обратимо поврежденного вещества головного мозга. Революционное повышение эффективности лечения ишемического мозгового инсульта в начале XXI в. является результатом внедрения в клиническую практику системного тромболизиса и методов внутрисосудистой рентгенохирургической реканализации, к которым относятся:

- селективный интраартериальный тромболизис;
- внутрисосудистая тромбэктомия (механическая тромбоэкстракция, тромбоаспирация);
- внутрисосудистая фрагментация тромба;
- баллонная ангиопластика со стентированием.

Безопасность и эффективность системного тромболизиса при ишемическом инсульте с помощью рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (алтеплазы) доказаны в ряде международных клинических исследований (в том числе NINDS, ECASS III), а также по данным международных регистров SITS-MOST и SITS-ISTR. Безопасность и эффективность методов внутрисосудистой рентгенохирургической реканализации продемонстрирована в ряде международных клинических исследований (в том числе PROACT II, MELT, IMS I, IMS II, IMS III, MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA).

Основной задачей современного этапа развития клинической ангионеврологии служит оптимизация реперфузионной терапии как ключевого способа своевременного восстановления мозгового кровотока, сохранения нервной ткани и в результате достижения хорошего клинического исхода при ишемическом мозговом инсульте.

Первое и основное направление оптимизации реперфузионной терапии при ишемическом мозговом инсульте – увеличение частоты применения системного тромболизиса и методов внутрисосудистой рентгенохирургической реканализации. 11 декабря 2005 г. сотрудниками кафедры и клиники нервных болезней

им. М.И. Аствацатурова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова был успешно проведен первый в Санкт-Петербурге и один из первых в России системный тромболизис с использованием алтеплазы в острейшем периоде ишемического мозгового инсульта. В дальнейшем частота выполнения системного тромболизиса при ишемическом инсульте в Санкт-Петербурге составила 1,1% в 2014 г., 1,7% в 2015 г., 2,6% в 2016 г. и достигла 4% в первом полугодии 2017 г. Количество внутрисосудистых рентгенохирургических вмешательств также увеличивается: 27 – в 2014 г., 81 – в 2015 г., 130 – в 2016 г., 105 – в первом полугодии 2017 г. Наиболее важным фактором, ограничивающим применение системного тромболизиса и методов внутрисосудистой рентгенохирургической реканализации при ишемическом мозговом инсульте, остается ограниченная продолжительность «реперфузионного» окна.

Современные клинические рекомендации по ведению пациентов с ишемическим инсультом предусматривают:

- системный тромболизис в течение 4,5 ч после дебюта ишемического мозгового инсульта;
- селективный интраартериальный тромболизис в течение 6 ч после дебюта ишемического мозгового инсульта вследствие окклюзии средней мозговой артерии у пациентов, не являющихся кандидатами для проведения системного тромболизиса и внутрисосудистой тромбэктомии;
- внутрисосудистая тромбэктомия:
  - в течение 6 ч после дебюта ишемического мозгового инсульта вследствие окклюзии крупной интракраниальной артерии в каротидном бассейне; по индивидуальным показаниям с учетом данных мультимодальной нейровизуализации время выполнения внутрисосудистой тромбэктомии может быть расширено до 12 ч после дебюта инсульта;
  - в течение 6 ч после дебюта ишемического мозгового инсульта вследствие окклюзии основной артерии; по индивидуальным показаниям время выполнения внутрисосудистой тромбэктомии может быть расширено до 48 ч после дебюта инсульта.

Важно, что возможность проведения внутрисосудистой тромбэктомии не должна препятствовать или задерживать проведение системного тромболизиса (при наличии показаний к выполнению системного тромболизиса). В свою очередь, проведение системного тромболизиса не должно приводить к задержке внутрисосудистой тромбэктомии (при наличии показаний к ее выполнению). Кроме того, как «терапевтическое», так и «хирургическое» окно неоднородны по результатам реперфузионного лечения, что можно продемонстрировать на примере системного тромболизиса. Если внутривенное введение алтеплазы начинается в течение менее 90 мин после дебюта ишемического мозгового инсульта, то для достижения хорошего клинического исхода необходимо 5 случаев системного тромболизиса; в период 90–180 мин это значение составит 9 случаев, 180–270 мин – 14 случаев системного тромболизиса. Таким образом, наиболее приоритетным является увеличение частоты применения методов реперфузионного лечения в максимально ранние сроки (до 1,5–3 ч) после дебюта ишемического мозгового инсульта.

При внегоспитальном инсульте затраты времени на клиническую диагностику инсульта на догоспитальном этапе, обращение за медицинской помощью и транспортировку пациента в стационар существенно уменьшают вероятность проведения реперфузионного лечения в рамках «терапевтического» и «хирургического» окна. Поэтому с позиции увеличения частоты применения системного тромболизиса и методов внутрисосудистой рентгенохирургической реканализации особый интерес представляют случаи внутригоспитального ишемического мозгового инсульта, при которых отсутствуют вышеперечисленные затраты времени на догоспитальном этапе. В то же время данные мировой литературы свидетельствуют о меньшей частоте применения системного тромболизиса и менее благоприятных клинических исходах при внутригоспитальном ишемическом инсульте по сравнению с внегоспитальным ишемическим инсультом. Наиболее частой причиной задержки начала дифференцированного лечения внутригоспитального мозгового инсульта становятся трудности клинической диагностики, что повышает требования к информативности дополнительных методов исследований для принятия решения о проведении реперфузионной терапии.

В структуре внутригоспитального инсульта особое значение имеет периоперационный мозговой инсульт – своего рода уникальная форма нарушений мозгового кровообращения, имеющая прогнозируемый характер. При этом заранее известны не только сроки начала, но и возможные патогенетические механизмы, ориентировочная продолжительность изменений мозгового кровотока. Эти сведения позволяют проводить профилактику и раннюю диагностику периоперационного мозгового инсульта. При различных хирургических операциях частота периоперационного мозгового инсульта составляет 0,08–7%. Наибольшая тяжесть и стойкость психоневрологических нарушений при периоперационном мозговом инсульте, по сравнению с другими клиническими типами послеоперационной мозговой дисфункции, являются следствием крупноочагового повреждения нервной ткани, что определяет актуальность своевременного восстановления

церебральной перфузии при периоперационном мозговом инсульте.

На примере периоперационного мозгового инсульта можно рассмотреть второе направление оптимизации реперфузионной терапии – уточнение противопоказаний к тромболитической терапии. Общеизвестно, что противопоказанием к применению алтеплазы служит «период до 10 дней после обширных хирургических операций». На 3-й конференции Европейской инсультной организации (2017) были представлены данные проведенного A. Broeg-Morvey et al. анализа эффективности и безопасности реперфузионной терапии на примере 23 случаев периоперационного мозгового инсульта (в том числе 15 случаев при кардиохирургическом или ангиохирургическом лечении) в сравнении с группой контроля (1505 случаев ишемического мозгового инсульта, не связанного с хирургической операцией). Средний балл по шкале NIHSS в дебюте инсульта составил 17 баллов в группе периоперационного мозгового инсульта и 13 баллов в группе контроля. В обеих группах во всех случаях было выполнено реперфузионное лечение, в том числе при периоперационном мозговом инсульте: внутрисосудистая тромбэктомия – в 11 случаях, селективный интраартериальный тромболизис – в 7, селективный интраартериальный тромболизис и внутрисосудистая тромбэктомия – в 4, системный тромболизис – в 1 случае. Различий по частоте реканализации, безопасности реперфузионной терапии и частоте хороших клинических исходов между исследуемыми группами не было, что позволяет предполагать более широкое применение методов реперфузионного лечения при периоперационном ишемическом мозговом инсульте.

Ключевое условие безопасности и эффективности реперфузионного лечения при ишемическом инсульте – быстрое получение максимального объема наиболее важной с позиций клинической патофизиологии информации по результатам предшествующего комплексного клинического, лабораторного и инструментального обследования пациентов, что составляет третье направление оптимизации реперфузионной терапии. Информация, полученная по результатам нейровизуализации, позволяет быстро подтвердить предварительный диагноз ОНМК и определить его тип. Необходимо отметить важную роль рентгенологической службы, от которой зависят кратчайшие сроки выполнения исследования, а также быстрая и однозначная экспертная оценка полученных результатов. Скрининговым методом нейровизуализации при ОНМК выступает компьютерная томография (КТ) головы. Учитывая зависимость эффективности тромболитической терапии от быстроты ее выполнения, фактор времени – важное преимущество КТ. Для сравнения: ориентировочная продолжительность выполнения КТ головы составляет 3 мин, магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в Т1- и Т2-взвешенных режимах – 6 мин, МРТ головного мозга по мультимодальному протоколу (в Т1-, Т2-, диффузионно-, перфузионно-взвешенных режимах, магнитно-резонансной ангиографии) – 15–22 мин. В то же время в рамках «реперфузионного» окна мультимодальная МРТ позволяет быстро получить наиболее полное представление о состоянии вещества головного мозга, кровотока в магистральных артериях головы и церебральной перфузии. Мировой опыт применения диффузионно-взвешенной и перфузионно-взвешенной МРТ был обобщен в клинических исследованиях EPITHET, DEFUSE-1, DEFUSE-2, DEFUSE-3. Анализ результатов клинического исследования EPITHET показал, что применение алтеплазы на 58% снижает вероятность увеличения объема инфаркта мозга (отношение шансов 1,02 против 1,77; 95%-ный доверительный интервал 0,33–0,99; p=0,046).

Опыт клинического применения мультимодальной МРТ головного мозга в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова у пациентов с ишемическим мозговым инсультом насчитывает более 10 лет (с 2004 г.). Результаты мультимодальной МРТ позволяют уточнить, подтвердить или опровергнуть анамнестические сведения о времени дебюта инсульта, состоянии мозгового кровотока, нервной ткани и «реперфузионного» окна. Например, выявление по данным Т2-взвешенных изображений признаков ишемического повреждения, локализация которого корреспондирует с клинической картиной инсульта, может свидетельствовать об истечении «терапевтического» окна для системного тромболизиса. Отсутствие очага патологических изменений по данным диффузионно-взвешенных изображений позволяет косвенно подтвердить анамнестические сведения о сроках дебюта инсульта менее 1 ч. Наличие очага, по размерам близкого к объему бассейна окклюзированного сосуда, позволяет предположить давний дебют и/или злокачественный характер течения инсульта, что является противопоказанием к проведению системного тромболизиса. В частности, при объеме необратимо поврежденной ткани по данным диффузионно-взвешенной МРТ более 60 $см^3$ в первые сутки инсульта отношение шансов развития отека головного мозга в острейшем периоде инсульта составляет 39,4 (95%-ный доверительный интервал 2,57–2436; p=0,005). К клинически значимым церебральным осложнениям ишемического инсульта также относится геморрагическая трансформация инфаркта мозга. Вероятность ее возрастает при измеряемом коэффициенте диффузии в области ядра формирующегося нелаку-

нарного инфаркта мозга менее 35×10-5 мм^2/с в течение первых суток после дебюта заболевания (p=0,004). Противопоказанием для проведения системного тромболизиса является «быстрое улучшение состояния при остром ишемическом инсульте или слабая выраженность симптомов к моменту начала инфузии». Клиническое наблюдение за пациентом позволит уточнить динамику состояния и наличие показаний к тромболитической терапии, однако уменьшит его эффективность в связи с более поздним выполнением. В таких случаях выявление перфузионно-диффузионной разницы по данным мультимодальной МРТ позволяет на ранних сроках предположить дальнейшее нарастание тяжести симптомов и потенциальную пользу от проведения тромболитической терапии. При принятии решения о проведении реперфузионной терапии важно исключить лакунарный подтип инсульта. Точное определение патогенетического подтипа ишемического мозгового инсульта может потребовать дополнительное время (до нескольких дней), однако его с высокой вероятностью можно предположить по результатам анализа анамнестических, клинически данных и результатов мультимодальной МРТ в первые часы после госпитализации пациента.

Перспективным направлением оптимизации реперфузионной терапии служит лабораторная диагностика с оценкой биомаркеров головного мозга. В качестве возможного варианта рассматривается комбинированная оценка концентраций белка S100β, первичных и вторичных антител к нему в плазме крови. Белок S100β исключительно стабилен, и его концентрация не зависит от гемолиза, что позволяет использовать S100β как клинический биомаркер повреждения головного мозга и нарушения целостности гематоэнцефалического барьера. Преобладание первичных антител к белку S100β характерно для острого повреждения, вторичных антител – для длительного повреждения головного мозга.

С позиций клинической патофизиологии ишемического мозгового инсульта концепция реперфузии неотделима от концепции нейропротекции. Вне зависимости от способа восстановления мозгового кровотока (спонтанная реканализация, системный тромболизис, внутрисосудистая рентгенохирургическая реканализация), ее эффективность и безопасность во многом зависят от тяжести ишемического и реперфузионного повреждения нервной ткани. Кроме того, в большинстве случаев ишемический мозговой инсульт следует за длительным гипоксически-ишемическим повреждением головного мозга в рамках хронического нарушения мозгового кровообращения. С учетом гетерогенности острого ишемического повреждения головного мозга нейропротективная терапия традиционно рассматривается как способ повышения безопасности и эффективности реперфузионной терапии, а также перспективное решение проблемы расширения «реперфузионного» окна, при этом особый интерес представляют лекарственные средства с мультимодальным действием. В каждом случае ишемический инсульт представляет индивидуальное сочетание факторов нарушения церебральной гемодинамики и повреждения головного мозга, поэтому комплексная активация различных саногенетических механизмов повышает вероятность восстановления функций нервной системы. Перечисленные предпосылки нашли свое отражение в рекомендациях круглого стола STAIR (Stroke Treatment Academic Industry Roundtable) IX, определивших использование нейропротективной терапии как важное направление в оптимизации внутрисосудистого рентгенохирургического лечения ишемического мозгового инсульта.

О РОЛИ МЕКСИДОЛА® В ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Эффективность и безопасность применения отечественного антигипоксантного и антиоксидантного лекарственного препарата Мексидол® в лечении ишемического мозгового инсульта доказана в ряде рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований. При определении методом магнитно-резонансной спектроскопии количественного содержания и соотношения различных метаболитов в ядре инфаркта, ишемической полутени и неизмененной ткани противоположного полушария у пациентов в остром периоде ишемического мозгового инсульта было доказано, что применение Мексидола® (по 500 мг внутривенно в течение 14 дней после дебюта инсульта) значительно уменьшало содержание лактата (p=0,002) и инозитола (p=0,005) в клетках по сравнению с контрольной группой. Это способствовало восстановлению баланса между аэробным и анаэробным механизмами окисления и благоприятно сказывалось на реабилитационном потенциале пациентов. Результаты применения Мексидола® для оптимизации реперфузионной терапии при ОНМК по ишемическому типу представлены в исследовании Ж.Ю. Чефрановой с соавт. (2012). Сочетание системного тромболизиса с нейропротективной терапией такими лекарственными препаратами, как Мексидол® (по 500 мг в сутки в течение 21 дня), магния сульфат и глицин, позволило достоверно уменьшить выраженность неврологического дефицита и снизить реакцию системного воспаления по сравнению с контрольной группой (т.е. с пациентами, получавшими системный тромболизис с магния сульфатом и

глицином). Возможность спонтанной реканализации и необходимость защиты нервной ткани от ишемического и реперфузионного повреждения подтверждают актуальность применения Мексидола® в случаях невозможности проведения реперфузионной терапии.

Таким образом, современные возможности оптимизации реперфузионной терапии при ишемическом мозговом инсульте включают нефармакологические и фармакологические направления:

- улучшение ранней диагностики инсульта на догоспитальном и госпитальном этапах;
- увеличение частоты применения системного тромболизиса и методов внутрисосудистой рентгенохирургической реканализации;
- уменьшение времени от дебюта инсульта до начала реперфузионной терапии;
- уточнение противопоказаний к проведению тромболитической терапии;
- повышение информативности дополнительных методов исследования, в том числе нейровизуализации и лабораторной диагностики, для принятия решения о реперфузионной терапии;
- сочетание реперфузионной и нейропротективной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Ф. Инсульту сказали: стоп [Электронный ресурс]. Российская газета. Спецвыпуск, 2016 (17 мая), № 6972. URL: https://rg.ru/2016/05/17/v-rossii-zapushchen-socialnyj-proekt-stop-insult.html (дата обращения: 27.08.2017).
2. Голохвастов С.Ю. Динамическая и прогностическая оценка особенностей развития перфузионных нарушений в остром периоде ишемического инсульта: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13. СПб., 2007. 25 с.
3. Клинические рекомендации. Внутрисосудистое лечение ишемического инсульта в острейшем периоде. СПб.: Б.и., 2015. 35 с.
4. Клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом. М.: Б.и., 2015. 34 с.
5. Коломенцев С.В., Одинак М.М., Вознюк И.А., Цыган Н.В., Янишевский С.Н., Голохвастов С.Ю., Андреев Р.В., Емелин А.Ю., Пометько Д.В. Ишемический инсульт у стационарного пациента. Современный взгляд на состояние проблемы. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2017. № 2. С. 206–212.
6. Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н., Фокин В.А., Голохвастов С.Ю., Цыган Н.В., Жуков В.А., Атаев А.Г. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте: особенности и опыт клинического применения. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2007. № 4. С. 11–16.
7. Одинак М.М., Фокин В.А., Вознюк И.А., Голохвастов С.Ю., Цыган Н.В. Особенности ранней нейровизуализационной диагностики при острых нарушениях мозгового кровообращения. Регионарное кровообращение и нарушение микроциркуляции. 2007. Т. 6. № 1. С. 113–114.
8. Одинак М.М., Цыган Н.В., Иванов А.М., Камилова Т.А., Никитин В.Ю., Мешкова М.Е. Белок S100β – биомаркер повреждения головного мозга. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2011. № 1. С. 210–214.
9. Одинак М.М., Цыган Н.В., Вознюк И.А., Янишевский С.Н., Голохвастов С.Ю., Труфанов А.Г. Клинико-инструментальная оценка эффективности применения мексидола в остром периоде ишемического инсульта. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Прил. 1. С. 69–72.
10. Одинак М.М., Янишевский С.Н., Цыган Н.В., Голохвастов С.Ю., Вознюк И.А., Труфанов А.Г. Применение сукцинатов для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемической полутени у пациентов с инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. № 12. С. 12–17.
11. Одинак М.М., Янишевский С.Н., Вознюк И.А., Цыган Н.В. Нейрометаболическая терапия мозгового инсульта. Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2015. № 4. С. 137–143.
12. Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н., Голохвастов С.Ю., Цыган Н.В., Полушин А.Ю., Андреев Р.В., Мирная Д.А. Возможности мультимодальной нейровизуализации для оптимизации тромболитической терапии при ишемическом мозговом инсульте. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016. Т. 8. № 1. С. 9–15.
13. Савелло А.В., Свистов Д.В., Сорокоумов В.А. Внутрисосудистые методы лечения ишемического инсульта: современное состояние и перспективы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015. Т. 7. № 4. С. 42–49.

14. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р., Бодыхов М.К., Кичук И.В., Гудкова Ю.В., Солдатенкова Т.Д., Кондрашова Т.Т., Калинина Е.В., Новичкова М.Д., Кербиков О.Б. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение Инсульт. 2006. № 18. С. 47–54.
15. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В., Агафьина А.С., Голиков К.В., Богданов Э.И., Якупова А.А., Рошковская Л.В., Лукиных Л.В., Локштанова Т.М., Повереннова И.Е., Щепанкевич Л.А. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск. 2017. Т. 117. № 3. С. 55–65.
16. Цыган Н.В. Алгоритм комплексной оценки состояния головного мозга при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения. Военно-медицинский журнал. 2012. Т. 333. № 6. С. 42–46.
17. Цыган Н.В., Одинак М.М., Пелешок А.С., Марченко С.П., Наумов А.Б., Трашков А.П., Васильев А.Г., Хубулава Г.Г., Леванович В.В. Нейропротекция при реконструктивных операциях на дуге аорты. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012. № 2. С. 119–127.
18. Цыган Н.В. Мозговая дисфункция после операций коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Военно-медицинский журнал. 2013. Т. 334. № 11. С. 30–35.
19. Цыган Н.В., Трашков А.П. Патогенетические варианты повреждения головного мозга и фармакологическая церебропротекция на модели состояния головного мозга при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения. Военно-медицинский журнал. 2014. № 10. С. 34–46.
20. Цыган Н.В., Андреев Р.В., Пелешок А.С., Кравчук В.Н., Любимов А.И., Кусай А.С., Поваренков А.С., Гуляев Н.И., Трашков А.П., Шихвердиев Н.Н., Одинак М.М., Хубулава Г.Г. Послеоперационная мозговая дисфункция при хирургических операциях на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015. № 2. С. 198–203.
21. Цыган Н.В., Трашков А.П., Яковлева В.А., Малькова В.М., Грачева Е.В., Коваленко А.Л., Васильев А.Г. Особенности регуляции нейротрофических механизмов при мозговом ишемическом инсульте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115. № 7. С. 112–116.
22. Цыган Н.В., Одинак М.М., Хубулава Г.Г., Цыган В.Н., Пелешок А.С., Андреев Р.В., Курасов Е.С., Литвиненко И.В. Послеоперационная мозговая дисфункция. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117. № 4. С. 34–39.
23. Чефранова Ж.Ю., Макотрова Т.А., Удачин В.А., Колединцева Е.В. Оценка эффективности применения мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 4. С. 49–52.
24. Шевченко Р. Наступление на инсульт продолжится [Электронный ресурс]. Медвестник, 2016 (27 апреля). URL: https://www.medvestnik.ru/content/news/Nastuplenie-na-insult-prodoljitsya.html (дата обращения: 27.08.2017).
25. Шерстнев В.В., Грудень М.А., Скворцова В.И., Таболин В.А. Нейротрофические факторы и аутоантитела к ним как молекулярные предикторы нарушений функций мозга. Вестник РАМН, 2002, №3. – С. 48–52.
26. Farooq M.U., Reeves M.J., Gargano J., Wehner S., Hickenbottom S., Majid A. In-hospital stroke in a statewide stroke registry. Cerebrovasc. dis. 2008; 25(1–2): 12–20.
27. Hacke W., Donnan G., Fieschi C., Kaste M., von Kummer R., Broderick J.P., Brott T., Frankel M., Grotta J.C., Haley E.C. Jr, Kwiatkowski T., Levine S.R., Lewandowski C., Lu M., Lyden P., Marler J.R., Patel S., Tilley B.C., Albers G., Bluhmki E., Wilhelm M., Hamilton S.; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. Lancet. 2004; 363(9411): 768–74.
28. Jovin T.G., Albers G.W., Liebeskind D.S. Stroke treatment academic industry roundtable: The next generation of endovascular trials. Stroke. 2016; 47(10): 2656–65.
29. Kimura K., Minematsu K., Yamaguchi T. Characteristics of in-hospital onset ischemic stroke. Eur. Neurol. 2006; 55(3): 155–59.
30. Nagakane Y., Christensen S., Brekenfeld C., Ma H., Churilov L., Parsons M.W., Levi C.R., Butcher K.S., Peeters A., Barber P.A., Bladin C.F., De Silva D.A., Fink J., Kimber T.E., Schultz D.W., Muir K.W., Tress B.M., Desmond P.M., Davis S.M., Donnan G.A.; EPITHET Investigators. EPITHET: Positive result after reanalysis using baseline diffusion-weighted imaging/perfusion-weighted imaging co-registration. Stroke. 2011; 42(1): 59–64.

31. Ng J.L., Chan M.T., Gelb A.W. Perioperative stroke in noncardiac, nonneurosurgical surgery. Anesthesiology. 2011; 115(4): 879–90.
32. Saltman A.P., Silver F.L., Fang J., Stamplecoski M., Kapral M.K. Care and outcomes of patients with in-hospital stroke. J. Am. Med. Assoc. Neurol. 2015; 72(7): 749–55.
33. Selim M. Perioperative stroke. N. Engl. J. Med. 2007; 356(7): 706–13.
34. Sharifpour M., Moore L.E., Shanks A.M., Didier T.J., Kheterpal S., Mashour G.A. Incidence, predictors, and outcomes of perioperative stroke in noncarotid major vascular surgery. Anesth. Analg. 2013; 116(2): 424–34.
35. Vasivej T., Sathirapanya P., Kongkamol C. Incidence and risk factors of perioperative stroke in noncardiac, and nonaortic and its major branches surgery. J. Stroke cerebrovasc. dis. 2016; 25(5): 1172–76.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ОСТЕОХОНДРОЗОМ ПОЗВОНОЧНИКА

И.А. ЧЕРЕВАЩЕНКО
ООО «Авиценна», г. Пятигорск

Цель исследования – научно-практическое обоснование и разработка методики электрофореза с препаратом Мексидол® в программе восстановительного лечения больных дорсопатиями пояснично-крестцового отдела позвоночника с целью совершенствования системы реабилитационных мероприятий и повышения качества жизни этой категории пациентов.

Материал и методы. 20 больных получали электрофорез с Мексидолом® на поясничный отдел позвоночника. Электрофорез с применением 5% раствора препарата осуществлялся на аппарате для гальванизации «Поток-1». Процедуры проводились с анода, первую лекарственную прокладку размером 10 × 15 см (150 $см^2$) пропитывали Мексидолом® и накладывали на поясницу, а вторую, с эуфиллином, размещали на шейном отделе позвоночника. Процедуры длились 10–20 мин при силе тока 10–15 мА, курс лечения составил 12–15 сеансов.

Результаты. После проведенного лечения отмечено улучшение клинической симптоматики больных, показателей чувствительности над очагом поражения и миофасциального болевого синдрома, реовазографических параметров, позитивные изменения вегетативного «портрета» пациентов по показателю индекса Кердо, а также общих показателей качества жизни.

Заключение. Электрофорез с Мексидолом®, с одной стороны, позволяет предупредить появление новых патологических симптомов дорсопатий пояснично-крестцового отдела позвоночника, с другой – стабилизировать патологический процесс, уменьшить его клинические проявления и усилить физиологические меры защиты организма, что будет способствовать предупреждению дальнейшего развития осложнений и в целом позволит повысить функциональные резервы здоровья и качество жизни этой категории больных.

Ключевые слова: дорсопатии пояснично-крестцового отдела позвоночника, электрофорез, Мексидол®.

Проблемы остеохондроза с каждым годом становится все актуальнее, поскольку болезнь значительно помолодела, и дистрофические изменения в позвоночнике в настоящее время можно обнаружить уже в подростковом возрасте. Мировая статистика показывает, что от этого заболевания в той или иной степени страдает примерно 80% жителей земного шара. Обострение этой хронической патологии часто становится причиной утраты трудоспособности и даже инвалидизации. Нередко остеохондроз позвоночника является причиной поражения периферической нервной системы, нарушения кровообращения головного и спинного мозга, вегетативной нервной системы.

Современный уровень физиотерапевтических методов позволяет успешно использовать их как самостоятельно, так и в комплексе с другими методами лечения, в том числе с бальнеологическими факторами. Неоспоримое преимущество физиотерапии – избирательность воздействия непосредственно на очаг болезни, что позволяет существенно сократить дозы применяемых препаратов и уменьшить их дозозависимые побочные эффекты. Применение физиотерапевтических методов мягко влияет на организм. Положительный лечебный и реабилитационный эффект физических факторов обусловлен сложным влиянием на организм человека, сопровождающимся значительным изменением метаболизма, нейрогуморальной регуляции, функционального состояния различных органов и систем. При вертеброневрологической патологии эти многообразные и многосистемные сдвиги определяют развитие комплекса саногенных механизмов, благодаря которым реализуется обратное развитие патологических изменений в позвоночно-двигательных сегментах и, как следствие,

происходит восстановление нарушенных функций позвоночника.

В настоящее время отечественный лекарственный препарат Мексидол® широко применяют в различных областях медицины, включая неврологию. Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат) является антиоксидантом, ингибитором свободных радикалов, мембранопротектором, уменьшает активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ), повышает активность антиоксидантной системы, активируя физиологическую систему ферментов (супероксиддисмутазу, каталазу, ферменты системы глутатиона). Мексидол® подвергается метаболизму в печени, и в процессе гидролиза из него освобождается сукцинат. Протективное действие препарата в печени можно объяснить его мембраностабилизирующим действием, в результате которого наблюдаются угнетение ПОЛ мембран и изменение их фосфолипидного состава, а также нормализация функционирования мембраносвязанных ферментов. Наряду с этим сукцинат из Мексидола® легко проникает в клетки и окисляется в цикле трикарбоновых кислот, что способствует поддержанию уровня макроэргов при стрессорной гипоксии. К различным аспектам нейропротекторного действия препарата относятся:

- восстановление нарушенных при различной патологии структуры и функций мембран;
- модулирующее влияние на мембраносвязанные ферменты, ионные каналы, транспортеры нейромедиаторов, рецепторные комплексы, в том числе на бензодиазепиновый, γ-аминомасляный, ацетилхолиновый;
- оптимизация синаптической передачи между структурами ЦНС.

Мексидол® улучшает мозговой метаболизм и кровоснабжение мозга, реологические свойства крови; подавляет агрегацию тромбоцитов, улучшает деятельность иммунной системы. Антигипоксическое действие препарата проявляется снижением потребности нейронов в кислороде в условиях гипоксии. Мексидол® оказывает антиатерогенное действие, вызывая регресс атеросклеротических изменений в артериях и восстанавливая липидный гомеостаз путем уменьшения уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), замедляет процесс старения.

Таким образом, Мексидол® обладает широким спектром фармакологических эффектов, проявляющихся как на нейрональном, так и на сосудистом уровнях. Он оказывает церебропротекторное, противогипоксическое, транквилизирующее, антистрессорное, ноотропное (улучшение памяти, внимания, умственной работоспособности), антиалкогольное, противосудорожное, противопаркинсоническое, вегетотропное действие. У препарата практически отсутствуют побочные эффекты (кроме индивидуальной непереносимости), он имеет низкую токсичность.

С учетом общности патогенетических механизмов поражения центральной и периферической нервной системы при ряде заболеваний представляет научный интерес изучение эффективности применения Мексидола® при остеохондрозе с использованием методов физиотерапии.

Выбор способа введения фармпрепарата методом электрофореза обусловлен несколькими причинами. Во-первых, доставка лекарства к пораженным тканям возможна, даже если из-за спазма сосудов нарушены кровообращение или лимфоток. Электрофорез доставляет действующее вещество через протоки кожных желез независимо от кровеносной системы. Во-вторых, лекарство минует такие естественные фильтры организма, как пищеварительный тракт и печень. При использовании электрофореза не создается угрозы токсического поражения внутренних органов и разрушения активных веществ пищеварительными ферментами. В-третьих, электрический ток сам по себе способен оказывать лечебное воздействие на мышечную ткань и нервные клетки, что в сочетании с медикаментозной терапией дает положительный результат. В-четвертых, наибольшая концентрация активных частиц – ионов – приходится прямо на пораженный орган, а значит, действие лекарств начинается быстрее, чем при инъекционном или пероральном введении. В-пятых, малое количество посторонних веществ, попадающих в организм в процессе электрофореза, уменьшает вероятность возникновения аллергических реакций и нежелательных побочных эффектов, за исключением случаев индивидуальной непереносимости.

Цель нашего исследования – научно-практическое обоснование и разработка методики электрофореза с препаратом Мексидол® в программе восстановительного лечения больных дорсопатиями пояснично-крестцового отдела позвоночника с целью совершенствования системы реабилитационных мероприятий и повышения качества жизни этой категории пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследование больных включало детальный анализ жалоб, ведущих клинических симптомов, анамнеза заболевания (профессиональные вредности), анализировались данные соматического и неврологического статуса, состояние позвоночника.

Состояние периферической сосудистой системы изучалось методом реовазографии (РВГ). Запись производилась с помощью реографа РГПА 6/12 «РЕАН-Поли» системного полианализатора гемодинамики Таганрогской научно-конструкторской фирмы «Медиком-МТД».

Качественная оценка реовазограммы конечностей заключалась в изучении регулярности пульсовых волн, их формы (крутизны подъема и спуска), характера (вершины выраженности инцизуры). Учитывалось наличие и выраженность дополнительных волн, места их расположения на нисходящей ветви кривой, а также симметричной записи на разных конечностях.

Всем больным был рассчитан индекс Кердо, который позволял оценить состояние вегетативного гомеостаза. Оценка качества жизни больных проводилась посредством краткой версии опросника MOS SF- 36-Iterm Short-Form Health Surwey, который предназначен для самостоятельного заполнения пациентами и отражает собственную оценку больным своего состояния. Общее состояние здоровья оценивалось в виде двух профилей – физического и психологического.

Все больные (n=20) получали электрофорез с Мексидолом® на поясничный отдел позвоночника. Электрофорез с применением 5% раствора препарата осуществлялся на аппарате для гальванизации «Поток-1». Процедуры проводились с анода, первую лекарственную прокладку размером 10 × 15 см (150 см^2) пропитывали Мексидолом® и накладывали на поясницу, а вторую, с эуфиллином, размещали на шейном отделе позвоночника. Процедуры длились 10–20 мин при силе тока 10–15 мА, курс лечения составил 12–15 сеансов.

Статистическая обработка данных проводилась с применением программных пакетов Statistica 6,0. Уровень значимости различий между связанными выборками при соблюдении условий нормальности распределения и равенства дисперсий определялся с помощью критерия Стьюдента. Качественные показатели анализировались по критерию углового преобразования Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Таблица 1. Распределение больных с остеохондрозом поясничного отдела позвоночника по возрасту и полу

ПОКАЗАТЕЛЬ		БОЛЬНЫЕ (N=20)	
		АБС.	%
Пол	Женщины	9	45,0
	Мужчины	11	55,0
Возраст, лет	До 45 лет	7	35,0
	45–59 лет	8	40,0
	60 и старше	5	25,0

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего под наблюдением находилось 20 больных остеохондрозом поясничного отдела позвоночника. По возрасту все больные в соответствии с классификацией возрастных категорий, принятой ВОЗ, были распределены следующим образом: до 45 лет – 7 чел., 45–59 лет – 8 чел.; ⩾60 лет – 5 чел. Из них было 9 женщин (45%) и 11 мужчин (55%) (*табл. 1*). Давность заболевания на момент поступления больных в клинику составляла от 1 года и более.

Жалобы больных были разнообразны: все отмечали боли в поясничном отделе позвоночника с иррадиаций в одну (60,0%) или обе (40,0%) ноги, которые усиливались при движениях, наклонах туловища и подъеме тяжестей. Также частыми были жалобы на раздражительность (55,0%), снижение работоспособности (75,0%), нарушения сна (85,0%). Под влиянием проведенного лече-

Таблица 2. Динамика клинической симптоматики у больных с остеохондрозом поясничного отдела позвоночника (n=20)

СИМПТОМЫ	ДО		ПОСЛЕ	
	АБС.	%	АБС.	%
Боли в поясничном отделе позвоночника	20	100,0	6	30,0
Иррадиация боли в одну ногу	12	60,0	4	20,0
Иррадиация боли в обе ноги	8	40,0	1	5,0
Скованность поясницы	11	55,0	3	15,0
Вынужденное положение	3	15,0	1	5,0
Чувство онемения в ногах	16	80,0	6	30
Ощущение зябкости в ноге	15	75,0	5	25,0
Повышенная раздражительность	11	55,0	3	15,0
Снижение работоспособности	15	75,0	5	25,0
Быстрая утомляемость	16	80,0	4	20,0
Нарушения формулы сна	17	85,0	5	25,0

Таблица 3. Влияние электрофореза с Мексидолом® на чувствительность над очагом поражения у больных остеохондрозом (n=20)

НАРУШЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ	ДО ЛЕЧЕНИЯ		ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ	
	АБС.	%	АБС.	%
Гипестезия	6	30,0	1	5,0
Гиперестезия	8	40,0	3	15,0
Дизестезия	6	30,0	1	5,0

Таблица 4. Влияние электрофореза с Мексидолом® на показатели миофасциального болевого синдрома у больных остеохондрозом (n=20)

ПОКАЗАТЕЛИ МИОФАСЦИАЛЬНОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА	ДО ЛЕЧЕНИЯ		ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ	
	АБС.	%	АБС.	%
Пальпируемый активный триггерный пункт	20	100	2	10
Симптом прыжка	13	65	1	5,0
Компрессионная проба	18	90	2	10
Тест вибрационной отдачи	19	92	3	15
Болевой паттерн	20	100	2	10
Локальный судорожный ответ	11	55	1	5,0

ния методом электрофореза с Мексидолом® у абсолютного большинства больных отмечалось улучшение общего состояния (*табл. 2*).

Как видно из *табл. 2*, боль в поясничном отделе позвоночника, беспокоившая при поступлении 100% пациентов, после лечения наблюдалась только у 30% больных. Скованность в пояснице исчезла у 8 из 11 пациентов (72,7%), чувство онемения в ногах – у 10 из 16 (62,5%), иррадиация боли в одну ногу – у 8 из 12 (66,7%), в обе ноги – у 7 из 8 пациентов (87,5%). Лечение оказало положительное влияние и на психоэмоциональный фон пациентов: сон восстановился у 12 из 17 пациентов (70,6%), повышение работоспособности отметили 10 из 15 больных (66,7%), снижение утомляемости – 12 из 16 (75%).

Динамика нарушений чувствительности над очагом поражения у больных остеохондрозом пояснично-крестцового отдела позвоночника у больных представлена в *табл. 3*.

Из *табл. 3* следует, что под влиянием проводимой терапии гипестезия под очагом поражения у больных остеохондрозом позвоночника исчезла у 83,3%, гиперестезия – у 62,5%, дизестезия – у 83,3% больных. Следовательно, электрофорез с Мексидолом® более эффективен у больных остеохондрозом позвоночника с дизестезией и гипестезией над очагом поражения.

Влияние электрофореза с Мексидолом® на показатели миофасциального болевого синдрома у больных остеохондрозом показано в *табл. 4*.

Как видно из *табл. 4*, после проведенной терапии пальпируемый активный триггерный пункт исчез у 18 из 20 (90%), симптом прыжка – у 12 из 13 (92,3%) пациентов, компрессионная проба стала отрицательной у 16 из 18 (88,8%), тест вибрационной отдачи – у 16 из 19 (84,2%), болевой паттерн – у 18 из 20 (90%), локальный судорожный ответ – у 10 из 11 (90,9%) больных.

Исследование состояния периферической гемодинамики проведено у всех больных, отмечена положительная динамика основных реовазографических показателей (*табл. 5*).

По показателям реовазограмм зарегистрировано достоверное увеличение кровенаполнения в области голеней, улучшение венозного оттока и уменьшение периферического сопротивления в процессе лечения электрофорезом с Мексидолом®.

Таблица 5. Сравнительная характеристика реовазографических показателей у больных остеохондрозом поясничного отдела позвоночника

ПОКАЗАТЕЛЬ	ГОЛЕНЬ	
	ДО ЛЕЧЕНИЯ	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ
РИd, Ом	0,44±0,01	0,65±0,02
РИs, Ом	0,42±0,01	0,68±0,02*
ДИd, %	31,0±1,0	43,0±1,5*
ДИs, %	29,0±1,0	42,0±2,0*
ДкИd, %	31,0±2,2	36,0±1,3
ДкИs, %	33,0±2,5	38,0±2,1*

Примечание: * – статистически достоверные различия, p <0,05.

Также больным проведен расчет вегетативного индекса Кердо. Как видно из *табл. 6*, после проведенного лечения возросло количество пациентов с эйтонией, достоверно снизилось количество пациентов с парасимпатикотонией и симпатикотонией, отмечены нейрогуморальные изменения в сторону вегетативного равновесия, т.е. выявлена тенденция к формированию более совершенной функциональной системы.

Исследование данных качества жизни больных, получавших электрофорез с Мексидолом®, выявило увеличение показателей обеих шкал (*табл. 7*), отражающих состояние как физического (PCS), так и психологического здоровья (MCS). Такие результаты, по-видимому, связаны с изменением жизненных позиций пациентов, переходом от состояния безысходности, являющегося следствием развития и прогрессирования болезни, мыслей о беспомощности и обузы для членов семьи и ближайшего окружения, до появления надежды на выздоровление и возможность вернуться к прежнему образу жизни.

Интегральная оценка динамического изменения клинико-функциональных показателей позволила сделать заключение, что под влиянием лечения значительное улучшение зарегистрировано у 5 (25,0%), улучшение – у 10 (50%), незначительное улучшение – у 4 (20,0%) пациентов. Не было отмечено перемен в состоянии у 1 (5,0%) больного.

Проведенный анализ эффективности лечения больных остеохондрозом поясничного отдела позвоночника с использованием электрофореза с Мексидолом® показал, что в случае незначительного улучшения или отсутствия такового причиной этого были большая давность заболевания, выраженные дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, грыжеобразование. У пациентов, результаты лечения которых расценены как «улучшение» и «значительное улучшение», эти факторы отсутствовали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Физиотерапевтическое воздействие позволило добиться максимально эффективных результатов у пациентов с остеохондрозом поясничного отдела позвоночника с мышечно-тоническими и нейродистрофическими проявлениями. Удалось достичь оптимального воздействия на активные триггерные пункты и спазмированную мускулатуру крупных мышечных групп, в связи с чем уменьшилась выраженность вегетативно-сосудистых проявлений и улучшились показатели качества жизни.

Таким образом, разработанный метод лечения, с одной стороны, позволяет предупредить появление новых патологических симптомов заболевания, а с другой – стабилизировать патологический процесс, уменьшить его клинические проявления и усилить физиологические меры защиты организма, что будет способствовать предупреждению дальнейшего развития осложнений и в целом позволит повысить функциональные резервы здоровья и качество жизни этой категории больных.

Таблица 6. Характеристика влияния электрофореза с Мексидолом® на вегетативный «портрет» больных по показателю индекса Кердо

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ИНДЕКСА КЕРДО	ДО ЛЕЧЕНИЯ		ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ	
	АБС.	%	АБС.	%
Вегетативное равновесие	2	10,0	14	70,0*
Повышение симпатического тонуса	8	40,0	2	10,0*
Повышение парасимпатического тонуса	10	50,0	4	20,0*
Индекс Кердо	-18,4±2,8		-7,04±1,9*	

Примечание: * – статистически достоверные различия, p <0,05.

Таблица 7. Сравнительная характеристика динамического изменения показателей качества жизни больных остеохондрозом поясничного отдела позвоночника

ПОКАЗАТЕЛЬ	ДО ЛЕЧЕНИЯ	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ
Суммарное измерение физического здоровья (PCS)	36,46±2,87	51,05±4,01*
Суммарное измерение психологического здоровья (MCS)	33,42±2,36	44,23±3,01*

Примечание: * – статистически достоверные отличия сравниваемых показателей, p <0,05.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власов А.П., Сорокин О.И., Спассков А.А., Шевалаев Г.А., Шигапов М.И. Использование антиоксиданта мексидол в коррекции нарушений гомеостаза при переломах длинных трубчатых костей. В сб.: Современные аспекты здравоохранения: достижения и перспективы Материалы 52-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции, 2017. С. 441–443.
2. Данилова А.М., Красильников А.Н., Леус П.В. Поясничный остеохондроз: методы профилактики и лечения. OlymPlus. Гуманитарная версия. 2017. № 1. С. 97–99.
3. Дербуш В.М. Остеохондроз: методы физиотерапии. Прикладные информационные аспекты медицины. 2016. Т. 19. № 2. С. 44–47.
4. Левченко К.К., Алиева А.В., Ивличев А.В., Киреев С.Н., Норкин А.И. Остеохондроз: современные представления о заболевании. В сб.: Сборник научных трудов НИИТОН СГМУ. Саратов, 2017. С. 135–139.
5. Майборода Д.А., Павлова К.А. Анализ психологических установок пожилых пациентов с диагнозом остеохондроз. Научное обозрение. Педагогические науки. 2017. № 6–1. С. 84–91.
6. Серегин В.И., Дронова Т.В. Применение мексидола в интенсивной терапии острого тяжелого ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115. № 3–2. С. 85–87.
7. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Исмаилов И.Я., Журавлева М.С. Остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника как основная причина боли в нижней части спины. Медицинский алфавит. 2016. Т. 4. № 26. С. 38–42.
8. Спасенников Б.А., Спасенникова М.Г. Мексидол: 30-летний опыт экспериментального и клинического изучения. NovaInfo.Ru. 2016. Т. 2. № 52. С. 258–270.
9. Щулькин А.В. Мексидол: современные аспекты фармакокинетики и фармакодинамики. Фарматека. 2016. № S4. С. 65–71.

НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® НА ВЕСТИБУЛЯРНЫЕ РАССТРОЙСТВА, КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ДИССОЦИАЦИЮ РЕФЛЕКСОВ

В.Н. ЧЕСНОКОВ
МУЗ «Городская клиническая больница № 5», поликлиника, г. Челябинск

Цель исследования – сравнить влияние препарата Мексидол® на вестибулярные, когнитивные расстройства и диссоциацию рефлексов у пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ).

Материал и методы. В исследование вошли 20 человек среднего возраста 63±2,5 года со следующими проявлениями ХИГМ: головокружение, шаткость при ходьбе, диссоциация рефлексов, умеренные когнитивные расстройства. Все исследуемые имели сумму баллов <15 по тесту 6 заданий, что свидетельствует о наличии у них истинных когнитивных расстройств по типу лобной дисфункции. Пациентам назначался Мексидол® в дозе 5% 5 мл внутривенно медленно струйно в течение 10 дней, далее препарат применялся перорально по 1 таб. 3 раза в день в продолжение 3 мес.

Результаты. После лечения устойчивость в позе Ромберга продемонстрировали 14 человек (70%), тогда как при включении в исследование неустойчивость в позе Ромберга в виде пошатывания обнаруживалась у всех 20 больных. У 12 пациентов (60%) из 20 наблюдалось улучшение когнитивных функций по тесту 6 заданий – сумма баллов превысила 15 баллов. Диссоциация рефлексов у большей части пациентов сохранялась и после терапии; в то же время у 6 пациентов (30%) отмечалось выравнивание рефлекторной активности. Все оцениваемые симптомы нивелировались при лечении Мексидолом® у 15% пациентов, у 40% отмечена положительная динамика двух групп симптомов (когнитивные и вестибулярные расстройства), у 15% – только вестибулярных расстройств.

Заключение. Таким образом, в нашем исследовании Мексидол® нивелировал клинические проявления вестибулярных расстройств и когнитивных нарушений по типу лобной дисфункции у большей части пациентов. В наилучшей степени коррекции поддавались вестибулярные нарушения (70% исследованных пациентов).

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, вестибулярные расстройства, когнитивные нарушения, диссоциация рефлексов, Мексидол®.

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) – синдром прогрессирующего многоочагового или диффузного поражения головного мозга различной этиологии, который клинически проявляется разнообразными неврологическими, нейропсихологическими и психическими нарушениями, развивающимися в результате повторных острых нарушений кровообращения и/или хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга. По ориентировочным данным, кумулятивная распространенность ХИГМ может достигать до 1/3 лиц пожилого возраста, а в России число пациентов с проявлениями этого синдрома составляет не менее 700 на 100 тыс. населения. Когнитивные нарушения представляют собой одно из самых распространенных последствий ХИГМ.

Целью нашего исследования стала сравнительная характеристика действия препарата Мексидол® на вестибулярные, когнитивные расстройства и диссоциацию рефлексов у пациентов с ХИГМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 20 человек (13 женщин и 7 мужчин) в возрасте 50–70 лет (средний возраст составил 63±2,5 года) со следующими проявлениями ХИГМ: головокружение, шаткость при ходьбе, диссоциация рефлексов, умеренные когнитивные расстройства.

Рис. 1. Количество пациентов с вестибулярными расстройствами, когнитивными нарушениями и диссоциациями до и после терапии препаратом Мексидол®

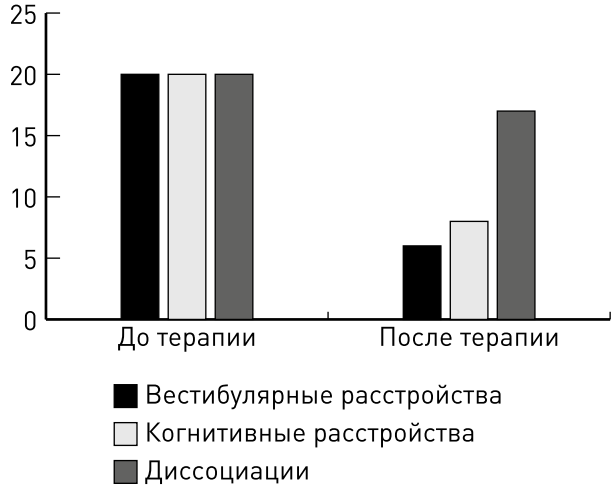


Рис. 2. Динамика вестибулярных нарушений, когнитивных расстройств и диссоциации рефлексов на фоне терапии препаратом Мексидол®

На этапе включения в исследование проводили тест-контроль (тест 6 заданий), чтобы дифференцировать истинное снижение когнитивных расстройств от снижения концентрации внимания. В рамках теста 6 заданий оцениваются:

- концептуализация: пациенту нужно найти категориальное обобщение, например, «что общего между яблоком и грушей»;
- беглость речи: например, тестируемого просят «быстро называть слова на букву С в течение 1 мин», при этом результаты оцениваются по следующей шкале: 9 слов – 3 балла, 7–9 слов – 2 балла, 4–6 слов – 1 балл, ⩽3 слов – 0 баллов;
- динамический праксис:
  - больному предлагается повторить за врачом моторную серию А.Р. Лурия «кулак–ребро–ладонь». Шкала оценок: 3 балла – при правильном выполнении девяти серий движений, 2 балла – шести серий, 1 балл – трех серий;
  - простая реакция выбора – выстукивание ритма 1–1–2–1–2–2–2–1–1–2. Результаты: 2 балла дается при двух ошибках, 1 – при их большом количестве;
  - усложненная реакция выбора (усложнение выстукивания), исследование хватательных рефлексов. Все вопросы оцениваются в диапазоне 0–3 баллов.

В исследование попадали пациенты, суммарно набравшие в тесте 6 слов менее 15 баллов, что свидетельствует об истинных когнитивных расстройствах по типу лобной дисфункции. Пациентам назначалась терапия препаратом Мексидол® в дозе 5% 5 мл внутривенно медленно струйно в течение 10 дней, далее препарат применялся перорально по 1 таб. 3 раза в день в продолжение 3 мес. После лечения оценивалась динамика вестибулярных жалоб (в том числе с использованием пробы Ромберга), рефлексы, изменение когнитивных расстройств.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенное лечение оказало положительное влияние на вестибулярные расстройства: устойчивость в позе Ромберга продемонстрировали 14 человек (70%), тогда как при включении в исследование неустойчивость в позе Ромберга в виде пошатывания обнаруживалась у всех 20 больных. У 12 пациентов (60%) из 20 наблюдалось улучшение когнитивных функций по тесту 6 заданий: если до лечения Мексидолом® у всех пациентов сумма баллов была менее 15, то после терапии у 12 пациентов результат оказался выше этой отметки (*рис. 1*). Отметим, что полученные данные соответствуют данным литературы и других клинических исследований.

Диссоциация рефлексов у большей части пациентов сохранялась и после терапии; в то же время у 6 пациентов отмечалось выравнивание рефлекторной активности (сглаживание асимметрии). При этом в литературе описания воздействия Мексидола® на диссоциацию рефлексов обнаружить не удалось.

Все оцениваемые симптомы нивелировались при лечении Мексидолом® у 15% пациентов, у 40% отмечена положительная динамика двух групп симптомов (когнитивные и вестибулярные расстройства), у 15% – только вестибулярных расстройств (*рис. 2*).

Добавим, что в литературе есть данные о более высоком проценте пациентов с коррекцией когнитивных расстройств при терапии Мексидолом®, что, вероятно, зависит от степени выраженности и характера этих нарушений на момент включения пациентов в испытание. В нашем исследовании оценивались истинные когнитивные расстройства по типу лобной дисфункции, поэтому 55% (40+15) пациентов с положительной динамикой этих когнитивных расстройств следует считать положительным результатом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в нашем исследовании Мексидол® нивелировал клинические проявления вестибулярных расстройств и когнитивных нарушений по типу лобной дисфункции у большей части пациентов. В наилучшей степени коррекции поддавались вестибулярные нарушений (70% исследованных пациентов). У части пациентов Мексидол® влиял на диссоциацию рефлексов, сглаживая асимметрию рефлексов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абраменко Ю.В., Яковлев Н.А., Слюсарь Т.А. Клинические проявления хронической ишемии головного мозга у мужчин и женщин пожилого возраста. М., 2017.
2. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. Фарматека. 2009. № 6. С. 28–31.
3. Дроздова Т.В., Фитьмова А.А., Фитьмова О.А. Роль Мексидола в терапии умеренных когнитивных расстройств в рамках проявления хронической недостаточностии мозгового кровообращения. Фарматека. 2012. № 14. С. 97–103.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® У БОЛЬНЫХ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА ФОНЕ АКТИВНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ВТОРОГО ЭТАПА РЕАБИЛИТАЦИИ

Л.В. ЧИЧАНОВСКАЯ, О.Н. БАХАРЕВА
ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России

Цель исследования – оценка клинической эффективности препарата Мексидол® у больных в раннем восстановительном периоде ОНМК на фоне активных лечебных мероприятий второго этапа реабилитации.

Материал и методы. На базе неврологического отделения Областного клинического лечебно-реабилитационного центра г. Твери было обследовано 63 больных в раннем восстановительном периоде инсульта. Первую группу исследования составили 32 больных среднего возраста, 67,4±2,7 лет, получавших в составе комплексной терапии на фоне активных лечебных мероприятий второго этапа реабилитации Мексидол®. Во вторую группу вошел 31 пациент (65,1±1,9 лет), которые получали стандартную комплексную терапию на фоне активных лечебных мероприятий второго этапа реабилитации без применения Мексидола®.

Результаты и заключение. Благодаря антигипоксическому, антиоксидантному, мембранопротекторному, ноотропному, противосудорожному, анксиолитическому действию препарата Мексидол® в нейросоматическом статусе больных ОНМК основной группы после лечения произошли существенные положительные изменения: значимо снизилась частота как церебральных симптомов, так и жалоб общесоматического характера, что сочеталось с уменьшением частоты пирамидного, экстрапирамидного и интеллектуально-мнестического синдрома. Такая позитивная динамика привела значительному уменьшению доли больных, зависимых от посторонней помощи как за счет повышения толерантности к физическим нагрузкам, так и нарастания силы мышц и снижения спастичности. Кроме того, значимо улучшились психоэмоциональные функции и степень когнитивного дефицита, что сочеталось с повышением уровня удовлетворенности пациентов своим состоянием.

Ключевые слова: острые нарушения мозгового кровообращения, инсульт, постинсультная реабилитация, Мексидол®.

Мозговой инсульт – одна из основных причин заболеваемости и инвалидизации населения. В настоящее время наблюдается тенденция к сокращению числа летальных исходов у больных с инсультом за счет ранней и точной диагностики, интенсивной терапии. Однако более чем у 80% из них наступает инвалидность разной степени тяжести. Более 30% пациентов требуют посторонней помощи и ухода за собой, а к труду возвращаются только 20% перенесших инсульт. Наиболее эффективно функции, нарушенные в результате острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), восстанавливаются в первые 3 мес, а после 6 мес эффективность реабилитационных мероприятий значительно снижается.

Мозговой инсульт развивается чаще у лиц старших возрастных групп, обычно имеющих комплекс соматической патологии, поэтому подход к лечению должен быть комплексным. С этой точки зрения представляется актуальным и оправданным применение препаратов с комбинированными механизмами действия. Этим требованиям отвечает препарат Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат).

Выраженное антигипоксическое и противоишемическое действие Мексидола® обусловлено прямым влиянием на эндогенное дыхание митохондрий с активацией их энергосинтезирующей функции. Антигипоксическое действие препарата связано с наличием в его формуле сукцината, который в условиях гипоксии, поступая во внутриклеточное пространство, способен окисляться дыхательной цепью. Мексидол® улучшает энергообмен клетки, синаптическую передачу, активирует энергосинтезирующие функции митохондрии, влияет на содержание биогенных аминов, ингибирует свободно-радикальное окисление липидов и синтез тромбоксана А, усиливает синтез простациклина, повышает активность антиоксидантных ферментов, супероксиддисмутазы (СОД). Также он модулирует рецепторные бензодиазепиновый, ГАМК-ергический, ацетилхолиновый комплексы мембран мозга, усиливает их способность к связыванию, стабилизирует биологические мембраны, мембраны эритроцитов и тромбоцитов. Ноотропное действие препарата реализуется благодаря стимуляции передачи возбуждения в центральных нейронах, метаболических процессов, улучшению передачи информации между полушариями и церебрального кровотока, что способствует улучшению памяти, обучения, сохранению памятного следа и противодействует процессу угасания привитых навыков и рефлексов. Мексидол® обладает выраженным геропротекторным действием, способствует восстановлению эмоционального и вегетативного статуса, сглаживает проявления неврологического дефицита, снижает в мозге и крови уровень содержания маркеров старения (малонового альдегида, холестерина), вызывает регрессию атеросклеротических изменений в магистральных артериях и восстанавливает липидный гомеостаз.

Следовательно, уникальной особенностью Мексидола® является его антигипоксическое, антиоксидантное, мембранопротекторное, ноотропное, противосудорожное, анксиолитическое действие. Кроме того, Мексидол® улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов, оказывает гиполипидемическое действие, уменьшает уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Таким образом, препарат Мексидол® воздействует на основные звенья патогенеза острой и хронической сердечно-сосудистой патологии. Дополнительный эффект препарата при ОНМК достигается благодаря повышению толерантности пациентов к физическом нагрузкам, улучшению их психического статуса и когнитивных функций.

Цель исследования – изучение клинической эффективности препарата Мексидол® у больных в раннем восстановительном периоде ОНМК на фоне активных лечебных мероприятий второго этапа реабилитации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе неврологического отделения Областного клинического лечебно-реабилитационного центра г. Твери было обследовано 63 больных в раннем восстановительном периоде инсульта.

Критериями включения в исследование для пациентов с церебральным инсультом были:
- возраст до 75 лет;
- функциональная готовность к вертикализации;
- ясное сознание с уровнем бодрствования, достаточным для удержания и выполнения инструкций при проведении исследования;
- отсутствие сенсомоторной афазии;
- отсутствие декомпенсированной соматической патологии, ишемических изменений на ЭКГ, сердечной недостаточности (II класс и выше по Killip);
- отсутствие заболевай центральной и периферической нервной системы, кроме инсульта, сопровождающихся неврологическим дефицитом (последствия травм, опухоли, полинейропатии и т.п.);
- отсутствие ортопедической патологии (суставные деформации и контрактуры, выраженный болевой синдром, ампутации конечностей и др.).

В зависимости от характера назначенной терапии пациенты были разделены на 2 группы:
- первую группу составили 32 больных среднего возраста 67,4±2,7 лет, получавших в составе комплексной терапии на фоне активных лечебных мероприятий второго этапа реабилитации Мексидол®;
- во вторую группу вошел 31 пациент (65,1±1,9 лет), которые получали стандартную комплексную терапию на фоне активных лечебных мероприятий второго этапа реабилитации без применения Мексидола®.

Стандартная комплексная терапия включала медикаментозную (антиагрегант, сартан, гипохолестеринемический препарат) и аппаратную реабилитацию (циклические тренажеры, стабилоплатформа, кинезотерапия, виртуальная реальность, мелкая моторика, логопед, психолог).

Мексидол® вводился внутримышечно в дозе 200 мг 2 раза/сут в течение 2 нед. Парентеральный способ применения препарата был ограничен для исключения объем-зависимых реакций гемодинамики на фоне активной реабилитации второго этапа

Исследование пациентов с церебральным инсультом проводилось в остром периоде течения заболевания в среднем с 11,6±1,7 сут в обеих группах. Частота ишемического инсульта в пер-

Таблица 1. Анализ основных жалоб больных ОНМК, включенных в исследование

ЖАЛОБЫ	ПЕРВАЯ ГРУППА, %	ВТОРАЯ ГРУППА, %
Головная боль	84	86
Головокружение	86	85
Шаткость при ходьбе	64	65
Нарушения речи	43	45
Снижение мышечной силы	65	64
Чувствительные расстройства	35	38
Снижение памяти	75	80
Одышка	24	22
Сердцебиение	34	35
Раздражительность	54	58
Снижение настроения	45	41

вой группе составила 85%, геморрагического – 15%, во второй группе – 86 и 14% соответственно.

Диагноз ОНМК был верифицирован в неврологическом отделении на основании характерной клинической картины, данных лабораторных и инструментальных методов исследования в соответствии с МКБ-10 и подтвержден данными компьютерной томографии (КТ) головного мозга.

Все пациенты с ОНМК подвергались тщательному общеклиническому и неврологическому обследованию.

Исследование силы мышц проводили с помощью шкалы Комитета медицинских исследований (Medical Research Council Scale, 1984) (0–5 баллов), тонуса мышц – по модифицированной шкале спастичности Ашфорт (0–5 баллов).

Оценка функциональной готовности пациентов определялась по адекватности реакции на пробу с ортостазом. Уровень толерантности к физической нагрузке проводили путем пробы с пассивной ортостатической нагрузкой с помощью поворотного стола. Пассивное положение обследуемого во время проведения пробы допускает наложение на его тело датчиков для регистрации показателей различных физиологических функций (аппарата для непрерывного измерения АД, ЧСС, пульсоксиметрии, холтеровского мониторования).

Оценку тяжести двигательных нарушений и степень инвалидизации, а также зависимости в повседневной жизненной активности проводили с помощью шкалы Рэнкин (0–5 баллов).

Кроме этого, изучался характер и степень психоэмоциональных и когнитивных расстройств. С целью определения уровня тревожности пациенткам предлагалось пройти тест по состоящей из двух частей «Шкале оценки реактивной (ситуативной) и личностной тревожности», разработанный Ч.Д. Спилбергером и адаптированный Ю.Л. Ханиным. Раздельно оценивались реактивная и личностная тревожности.

Нарушения высших корковых функций при различных хронических заболеваниях имеют определенное значение в экспертно-психологической практике, в связи с чем были применены методики, позволяющие выявить наличие когнитивных расстройств и их степень выраженности. Одним из самых простых и информативных тестов на определение когнитивных нарушений является тест МоСа, который оценивает не только скорость мыслительных функций, но и является одновременно показателем подвижности нервных процессов.

Для оценки качества жизни использовалась визуально-аналоговая шкала (ВАШ).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась методом вариационной статистики и корреляционного анализа на компьютере IBM PC Pentium с помощью пакета программ Microsoft Excel 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Субъективное обследование позволило выявить наличие жалоб разной степени выраженности у всех пациентов.

Как видно из *табл. 1*, основные больные с ОНМК имели не только церебральные (головная боль, головокружение, шаткость при ходьбе, снижение памяти, снижение мышечной силы и чувствительности), но также кардиальные и общесоматические симптомы (одышка, сердцебиение и раздражительность).

В неврологическом статусе в обеих группах определялись двигательные, чувствительные, мозжечковые и интеллектуально-мнестические расстройства. С учетом субъективных и объективных данных были выделены основные синдромы. Как видно из *табл. 2*, у больных ОНМК

Таблица 2. Структура неврологических синдромов у больных ОНМК, включенных в исследование

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ	ПЕРВАЯ ГРУППА, %	ВТОРАЯ ГРУППА, %
Пирамидный синдром	71	70
Синдром речевых нарушений	49	51
Синдром чувствительных расстройств	37	40
Экстрапирамидный синдром	72	75
Псевдобульбарный синдром	34	32
Интеллектуально-мнестический синдром	79	78

чаще выявлялись пирамидный, речевых нарушений, экстрапирамидный и интеллектуально-мнестический синдром.

Оценку зависимости пациентов в повседневной жизненной активности с учетом тяжести двигательных нарушений и степень инвалидизации проводили с помощью шкалы Рэнкин (*рис. 1*).

Как видно из *рис. 1*, обе группы были сопоставимы по степени инвалидизации и зависимости от посторонней помощи. Так, в обеих группах преобладали пациенты с выраженным нарушением жизнедеятельности, которое проявлялось в неспособности ходить справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи (4–5 баллов по шкале Рэнкин). Реже встречались больные с умеренным нарушением жизнедеятельности, при которой пациенту требуется некоторая помощь, но он способен ходить без посторонней помощи (3–4 балла), а также с легким нарушением, когда больной не способен выполнять некоторые прежние обязанности, но справляется с собственными делами без посторонней помощи (2–3 балла).

Проведение активных реабилитационных мероприятий второго этапа возможно при достижении адекватной реакции сердечно-сосудистой системы на ортостатическую пробу. Уровень толерантности к физической нагрузке определяли путем пробы с пассивной ортостатической нагрузкой с помощью поворотного стола. Адекватная реакция на пассивную вертикализацию в основной и контрольной группах была сопоставима и составила 30 и 32% соответственно.

При исследовании силы мышц по шкале Medical Research Council Scale были получены следующие данные: 0–2 баллов – 44% в основной и 45% в контрольной группах; 2–4 балла – 42 и 40%; 4–5 балла – 14 и 15%. Исследование тонуса мышц по модифицированной шкале спастичности Ашфорт в основной и контрольной группах дало следующие результаты: 0–2 балла – 44 и 41%; 3–4 балла – 38 и 40%; 4–5 балла – 18 и 19% соответственно.

При изучении характера и степени психоэмоциональных расстройств по Шкале оценки реактивной (ситуативной) и личностной тревожности в обеих группах наблюдалась тенденция к выраженной как личностной, так и реактивной тревожности (*табл. 3*).

Всем пациенткам было проведено нейропсихологическое исследование по изучению характера и выраженности когнитивных нарушений по шкале МоСа. Уровень интеллектуального снижения в основной и контрольной группах был сопоставим и составил соответственно 21,2±1,2 и 22,8±0,9 баллов, т.е. наблюдались умеренные когнитивные нарушения.

Рис. 1. Оценка зависимости пациентов в повседневной жизненной активности по шкале Рэнкин

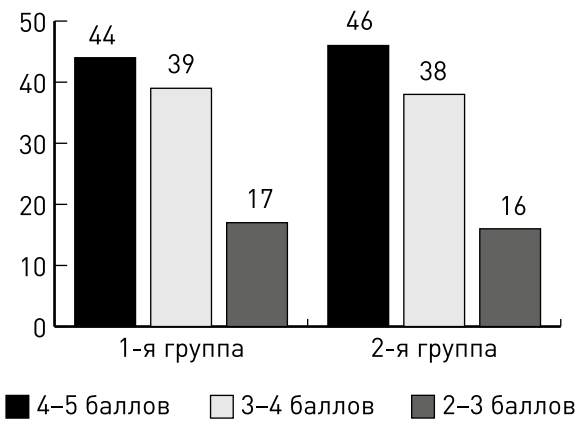
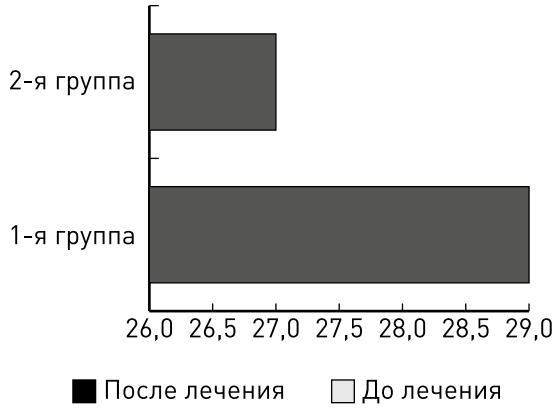


Таблица 3. Сравнение показателей тревожности у больных ОНМК, включенных в исследование (M±δ)

ШКАЛЫ	ПЕРВАЯ ГРУППА	ВТОРАЯ ГРУППА
Реактивная тревожность, шкала Спилбергера, баллы	47,1±1,9	48,3±2,2
Личностная тревожность, шкала Спилбергера, баллы	51,7±2,1	50,5±3,1

Рис. 2. Оценка состояния пациентов, включенных в исследование, по шкале ВАШ



При оценке уровня удовлетворенности своим состоянием по шкале ВАШ до лечения в 1 и 2 группе он составил соответственно 29 и 27% (*рис. 2*).

Таким образом, нейросоматический статус больных ОНМК до лечения выглядел следующим образом: среди клинических проявлений регистрировались жалобы не только церебрального, но и кардиального и общесоматического характера, которые сочетались с выраженным нарушением жизнедеятельности (4–5 баллов по шкале Рэнкин). При этом адекватная реакция на пассивную вертикализацию в обеих группах была лишь у трети пациентов. Исследование силы мышц по Шкале (Medical Research Council Scale) в обеих группах составило 0–4 баллов, а тонус мышц по модифицированной шкале спастичности Ашфорт – 2–4 балла. Интеллектуально-мнестический статус больных характеризовался сочетанием тенденции к выраженной как личностной, так и реактивной тревожности, умеренными когнитивными нарушениям и низким уровнем удовлетворенности своим состоянием.

После окончания курса лечения препаратом Мексидол® через 2 нед больным ОНМК было проведено повторное комплексное обследование.

Как следует из *табл. 4*, в группе больных, получавших в комплексной терапии Мексидол®, значимо снизилась частота как церебральных симптомов, так и жалоб общесоматического характера; это дает возможность предположить, что такой эффект стал возможен благодаря антигипоксическому, мембранопротекторному, ноотропному, анксиолитическому действию препарата.

В неврологическом статусе значимо изменилась динамика неврологических расстройств: так, благодаря способности препарата Мексидол® модулировать активность мембраносвязанных ферментов (кальций-независимая фосфодиэстераза, аденилатциклаза, ацетилхолинэстераза), рецепторных комплексов (бензодиазепиновый, ГАМК, ацетилхолиновый) и тем самым создавать условия для сохранения структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшения синаптической передачи в основной группе исследования снизилась частота пирамидного, экстрапирамидного и интеллектуально-мнестического синдромов (*табл. 5*).

Как видно из рис. 3, благодаря Мексидолу®, который нормализует метаболические процессы в ишемизированной ткани, уменьшает зону некроза, восстанавливает и улучшает электрическую активность и сократимость миокарда, а также увеличивает кровоток в зоне ишемии, уменьшает последствия реперфузионного синдрома при острой сосудистой недостаточности и тем самым повышает общую резистентность организма, в основной группе значимо уменьши-

Таблица 4. Анализ основных жалоб больных ОНМК в динамике

ЖАЛОБЫ	ПЕРВАЯ ГРУППА, %	ВТОРАЯ ГРУППА, %
Головная боль	65 (p <0,05)	72
Головокружение	61 (p <0,05)	68 (p <0,05)
Шаткость при ходьбе	46 (p <0,05)	55
Нарушения речи	34 (p <0,05)	39
Снижение мышечной силы	44 (p <0,05)	46 (p <0,05)
Чувствительные расстройства	29 (p <0,05)	32
Снижение памяти	58 (p <0,05)	69
Одышка	15 (p <0,05)	19
Сердцебиение	23 (p <0,05)	29
Раздражительность	33 (p <0,05)	46
Снижение настроения	25 (p <0,05)	33 (p <0,05)

Примечание: достоверность различий p указана между 1-й и 2-й группой.

Таблица 5. Структура неврологических синдромов у больных ОНМК в динамике

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ	ПЕРВАЯ ГРУППА, %	ВТОРАЯ ГРУППА, %
Пирамидный синдром	52 (p <0,05)	62 (p <0,05)
Синдром речевых нарушений	33 (p <0,05)	44
Синдром чувствительных расстройств	31	35
Экстрапирамидный синдром	56 (p <0,05)	62 (p <0,05)
Псевдобульбарный синдром	22 (p <0,05)	28
Интеллектуально-мнестический синдром	54 (p <0,05)	62 (p <0,05)

Примечание: достоверность различий p указана между 1-й и 2-й группой.

лась доля больных, зависимых от посторонней помощи. Это произошло за счет повышения двух показателей:

1. толерантности к физическим нагрузкам. Адекватная реакция на пассивную и активную вертикализацию в группе Мексидола® составила 72% (p <0,05), тогда как в контрольной группе этот показатель был равен 49%;
2. нарастания силы мышц. В основной группе величина этого показателя в пределах 0–2 баллов была у 21% пациента (p <0,05), 2–4 балла – у 71%(p <0,05), 4–5 баллов – у 8% (p <0,05). В контрольной группе аналогичные показатели составили и 31 (p <0,05), 58 (p <0,05) и 11% соответственно.

Добавим, что спастичность в основной и контрольной группах снизилась до 0–2 баллов у 82 (p <0,05) и 65% больных соответственно. У 10 (p <0,05) и 23% она составила 3–4 балла, у 8 (p <0,05) и 12% – 4–5 баллов.

Благодаря способности препарата Мексидол® повышать содержание дофамина в головном мозге, усилению на фоне его применения компенсаторной активности аэробного гликолиза, снижению степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ, креатинфосфата и активацией энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизации клеточных мембран у больных основной группы (*табл. 6*) значимо улучшился статус психоэмоциональных функций.

Уровень интеллектуального снижения по шкале МоСа в основной и контрольной группах составил 25,9±1,2 и 23,8±0,9 баллов соответственно (уровень легких когнитивных нарушений).

При оценке уровня удовлетворенности своим состоянием по шкале ВАШ после лечения в основной и контрольной группах он составил соответственно 59 (p <0,05) и 41%.

Таким образом, благодаря антигипоксическому, антиоксидантному, мембранопротекторному, ноотропному, противосудорожному, анксиолитическому действию препарата Мексидол® в нейросоматическом статусе больных ОНМК основной группы после лечения произошли существенные положительные изменения: значимо

Рис. 3. Оценка зависимости в повседневной жизненной активности по шкале Рэнкин в динамике

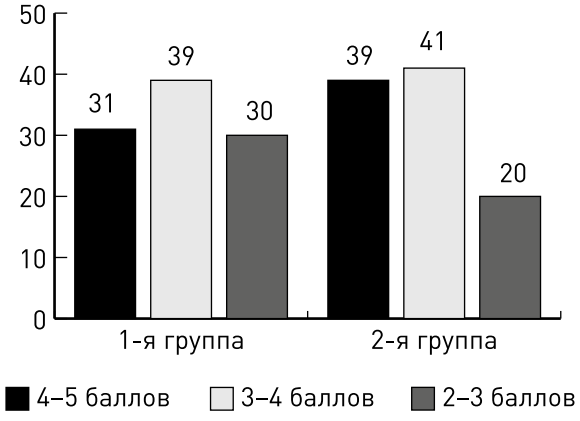


Таблица 6. Сравнение показателей тревожности у больных ОНМК (M±δ)

ШКАЛЫ	ПЕРВАЯ ГРУППА	ВТОРАЯ ГРУППА
Реактивная тревожность, шкала Спилбергера, баллы	38,2±1,9(p <0,05)	42,3±1,5
Личностная тревожность, шкала Спилбергера, баллы	44,1±1,1(p <0,05)	45,5±1,1

Примечание: достоверность различий p указана между 1-й и 2- группой.

снизилась частота как церебальных симптомов, так и жалоб общесоматического характера, что сочеталось с уменьшением частоты пирамидного, экстрапирамидного и интеллектуально-мнестического синдрома. Такая позитивная динамика привела значительному уменьшению доли больных, зависимых от посторонней помощи как за счет повышения толерантности к физическим нагрузкам, так и нарастания силы мышц и снижения спастичности. Кроме того, значимо улучшились психоэмоциональные функции и степень интеллектуального снижения, что сочеталось с повышением уровня удовлетворенности пациентов своим состоянием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Проведенное исследование показало, что применение препарата Мексидол® заметно повышает удовлетворенность своим состоянием у больных ОНМК.
2. Применение препарата Мексидол® у пациентов с инсультом позволяет воздействовать на основные звенья патогенеза острой сосудистой ишемии, что проявляется в снижении жалоб как церебрального, так и общесоматического характера при уменьшении тяжести неврологического дефицита.
3. Способность Мексидола® оказывать антигипоксическое, антиоксидантное, мембранопротекторное действие у больных ОНМК приводит к повышению толерантности к физическим нагрузкам, нарастанию силы мышц и снижению спастичности, что в конечно итоге приводит к уменьшению доли больных, зависимых от посторонней помощи
4. За счет ноотропного, анксиолитического действия препарата Мексидол® в раннем восстановительном периоде инсульта заметно снижается выраженность психоэмоциональных расстройств и уровень когнитивного дефекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев В.В. Ноотропы в остром периоде черепно-мозговой травмы. Да или нет? (взгляд с позиций клинического фармаколога). Материалы VII Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. СПб., 2000. 15 с.
2. Боголепов Н.Н. Ультраструктура мозга при гипоксии. М., 1979. 168 с.
3. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. СПб.: Фолиант, 2002. 397 с.
4. Вознюк И.А. Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения: гемодинамика и нейроморфология: дис. ... д-ра мед. наук. 2000. 267 с.
5. Гайдар Б.В. Ишемия мозга как медицинская проблема. Сосудистая патология нервной системы. Под ред. М.М. Одинака, А.Н. Кузнецова. СПб, 1998. С. 46–49.
6. Громова О.А. Нейрометаболическая фармакотерапия. М., 2000. 53 с.
7. Громова О.А., Кудрин А.В. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии. М., 2001. 272 с.
8. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 327 с.
9. Нейрометаболическая фармакотерапия. Под ред. Е.М. Бурцева. М., 1999. 53 с.
10. Неотложные состояния в неврологии. Орел, 2002. 426 с.
11. Булатова М.А. Биомеханика движений верхних и нижних конечностей у пациентов с церебральным инсультом и у здоровых испытуемых. Иванова Г.Е., Скворцова В.И., Булатова М.А. и др. Материалы IV Международного конгресса «Нейрореабилитация-2012». Москва. С. 22–23.
12. Чичановская Л.В, Бахарева О.Н. Повышение эффективности лечения в системе медицинской реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Тверской области. Тверской медицинский журнал. 2018. № 2. С. 1–8.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

М.Л. ЧУХЛОВИНА
ГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Цель исследования – рассмотрение особенностей диагностики и лечения инфаркта головного мозга в каротидном бассейне у больных с дисплазией соединительной ткани (ДСТ).

Материал и методы. В исследование вошли 39 пациентов молодого возраста, у которых ишемический инсульт развился на фоне ДСТ. Больные обследовались дважды: при поступлении в стационар и спустя 3 мес после выписки из неврологического отделения. Все пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по полу и возрасту: первая (22 больных) получала в составе комплексной терапии Мексидол® 5% по 5 мл в сутки внутривенно 14-дневным курсом с последующим переходом на прием таблетированной формы препарата в дозе 250 мг 3 раза в день в течение 2 мес; во второй (контрольной) группе (17 больных) применялась только базовая терапия, без Мексидола®.

Результаты. Показано, что ведущую роль в развитии ишемического инсульта у обследованных молодых пациентов играли малые аномалии сердца, открытое овальное окно, артериальная гипертензия, особенности морфологии церебральных сосудов, нарушения гемостаза, липидного обмена. Установлено, что включение Мексидола® в комплексную терапию пациентов молодого возраста, перенесших ишемический инсульт на фоне ДСТ, привело к достоверному уменьшению неврологического дефицита по шкале NIHSS, проявлений тревожности по шкале Кови, способствовало повышению мотивации к выздоровлению согласно «Опроснику восстановления локуса контроля», что способствовало повышению эффективности реабилитационных мероприятий.

Заключение. В соответствии с полученными результатами исследования представляется целесообразным включение препарата Мексидол® в комплексную терапию инфаркта головного мозга в каротидном бассейне у больных с ДСТ.

Ключевые слова: ишемический инсульт, дисплазия соединительной ткани, Мексидол®.

Актуальной проблемой современной медицины является совершенствование диагностики и лечения острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), для которых характерны высокая смертность и инвалидизация. В последние годы сохраняются высокие показатели заболеваемости инсультом среди лиц молодого возраста. В связи с широкой распространенностью дисплазии соединительной ткани (ДСТ) в популяции большое внимание уделяется ее соматическим проявлениям, роли в развитии кардиальной и цереброваскулярной патологии. В то же время в доступной литературе имеются лишь немногочисленные исследования, посвященные особенностям течения, диагностике и лечению ишемического инсульта у пациентов молодого возраста на фоне ДСТ. По нашим данным, уже дети с ДСТ имеют повышенный обобщенный генетический риск развития ОНМК. Предполагается, что при ДСТ в результате взаимодействия факторов наследственной предрасположенности и внешней среды происходит вовлечение в патологический процесс ферментных систем и структурных белков внеклеточного матрикса соединительной ткани, что оказывает неблагоприятное влияние на функционирование сердечно-сосудистой системы и церебральной гемодинамики.

В связи с этим **целью нашей работы** стало рассмотрение особенностей диагностики и лечения

инфаркта головного мозга в каротидном бассейне у больных с ДСТ.

Известно, что согласно российским рекомендациям «Наследственные нарушения соединительной ткани», разработанным в 2012 г. комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов, термин «ДСТ» может использоваться в широком смысле как синоним наследственных нарушений соединительной ткани и в узком смысле как нарушения соединительной ткани полигенно-мультифакториальной природы, объединенные в фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 39 пациентов молодого возраста (22 мужчин и 17 женщин 18–45 лет), у которых ишемический инсульт развился на фоне ДСТ полигенно-мультифакториальной природы, диспластический фенотип «марфаноидная внешность», рубрика 4.1.3 (согласно рекомендациям «Наследственные нарушения соединительной ткани» 2012 г.).

Наше обследование включало пациентов, о марфаноидной внешности которых как о фенотипе (рубрика 4.1.3) можно было говорить при наличии признаков вовлечения костной системы (Гентские критерии,1996 г.) и отсутствии клинически значимых симптомов вовлечения зрительного аппарата, сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Костная система считается вовлеченной в патологический процесс, если имеются хотя бы 4 малых костных признака у лиц с астеническим типом телосложения. Следует подчеркнуть, что у всех обследованных нами пациентов выявлялись >4 из следующих признаков марфаноидной внешности:

1. один из коэффициентов долихостеномелии (удлинение конечностей):
   - уменьшение отношения верхнего сегмента к нижнему – (В/Н <0,89);
   - увеличение отношения размах рук к росту (РР/Р >1,03) при условии нетяжелой степени сколиоза;
2. один из признаков арахнодактилии – симптом запястья, симптом большого пальца;
3. деформация грудной клетки любой степени (килевидная или воронкообразная деформация грудной клетки или ее асимметрия);
4. вальгусная деформация стопы;
5. плоскостопие;
6. протрузия тазобедренного сустава любой степени;
7. сколиоз или тораколюмбальный кифоз;
8. лицевые дизморфии (⩾2 из 5: долихоцефалия, энофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия).

Всем больным наряду с углубленным неврологическим осмотром проводились магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и МР-ангиография церебральных сосудов, ЭКГ, эхокардиография по показаниям, суточный мониторинг пульса и артериального давления (АД).

Нейропсихологическое исследование проводилось по шкале Кови для оценки тревоги. Согласно этой шкале суммарный балл от 0 до 2 расценивается как отсутствие тревожного состояния, 3–5 – как наличие симптомов тревоги, ⩾6 – как тревожное состояние.

Уровень мотивации больного к восстановлению оценивали по опроснику восстановления локуса контроля (Recovery Locus of Control). Этот тест основан на выяснении мнения больного относительно его роли в улучшении собственного состояния. Суммарный балл может колебаться от 0 до 36, при этом чем выше балл, тем больше уровень мотивации пациента к достижению контроля над болезнью.

Кроме того, круг исследований включал общий и биохимический анализ крови (с липидным спектром), определение уровней С-реактивного белка и ревматоидного фактора в крови, коагулограмму, общий анализ мочи, осмотр окулиста и терапевта. Для статистической обработки результатов работы применяли непараметрические критерии. Использовали метод инверсии Вилкоксона–Манна–Уитни, основанный на оценке степени взаимного перекрывания двух выборок. Пациенты обследовались дважды: при поступлении в стационар и спустя 3 мес после выписки из неврологического отделения.

По дизайну это было рандомизированное сопоставимое исследование лиц молодого возраста, перенесших ишемический инсульт на фоне ДСТ. Все пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по полу и возрасту:

- первая группа (22 больных) получала в составе комплексной терапии Мексидол® 5% по 5 мл в сутки внутривенно 14-дневным курсом с последующим переходом на прием таблетированной формы препарата в дозе 250 мг 3 раза в день в течение 2 мес;
- вторая (контрольная) группа (17 больных) получала только базовую терапию, без Мексидола®.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показано, что при ишемии головного мозга в нервной ткани развиваются метаболические сдвиги, включающие нарушения энергетического обмена клетки, оксидантного стресса, расстройства в системе гемостаза, нарушения дыхательной функции крови. Это требует включения в комплексную терапию таких пациентов лекарственных препаратов, обладающих анти-

оксидантным, мембранопротекторным действием, улучшающих микроциркуляцию головного мозга. Препарат Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат) относится к антиоксидантам с ноотропными и анксиолитическими свойствами, является ингибитором свободно-радикальных процессов, активирует энергодающие пути, стабилизирует мембранные структуры клеток, уменьшает содержание общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), агрегацию тромбоцитов. В научной литературе есть данные об эффективности Мексидола® при острых и хронических поражениях ЦНС.

У всех обследованных было стабильное состояние витальных функций, не отмечалась отрицательная динамика в неврологическом статусе. Проведенное обследование выявило у 47 % пациентов малые аномалии сердца: сочетание пролапса митрального клапана с ложными хордами левого желудочка, аневризму межпредсердной перегородки, открытое овальное окно. Артериальная гипертензия (АГ) была установлена у 54% больных. У обследованных пациентов в 26% случаях выявлялась дислипидемия, в 22% – увеличение частоты встречаемости мутантных аллелей генов GpIIIa, MTHFR, бета-фибриногена, что ассоциировалось с гиперкоагуляцией. По данным МР-ангиографии, у пациентов с ДСТ в 31% случаев встречались неблагоприятные варианты строения магистральных сосудов головы: гипоплазия задних соединительных артерий, передней соединительной артерии, передняя и задняя трифуркации внутренних сонных артерий, гипоплазия позвоночных артерий. Следует подчеркнуть, что ведущую роль в развитии ишемического инсульта у наших молодых пациентов играли малые аномалии сердца, открытое овальное окно, АГ, особенности морфологии церебральных сосудов, нарушения гемостаза, липидного обмена. Это согласуется с данными о значении сосудистых факторов риска, открытого овального окна в патогенезе ишемического инсульта в молодом возрасте. В настоящее время при диагностике инфаркта головного мозга у молодых особое внимание уделяется кардиальным факторам риска, используется концепция «от сердца к головному мозгу», что позволяет не только установить причину первого инсульта, но и предотвратить повторные ОНМК. По данным китайских исследователей, наиболее общей причиной интракраниальных стенозов у молодых лиц служит атеросклероз. В то же время у наших пациентов роль атеросклероза в развитии инсульта не была столь значимой.

Таким образом, факторы риска ишемического инсульта у больных молодого возраста с ДСТ отличались от таковых у лиц до 45 лет без ДСТ и у пациентов старших возрастных групп. Суммарный балл по шкале, оценивающей неврологический дефицит (NIHSS), колебался от 6 до 12 баллов в обеих группах (медиана соответственно 9,5 и 9 в первой и второй группах, $p > 0,05$), что соответствовало инсульту средней тяжести. До развития ОНМК у пациентов не выявлялись когнитивные нарушения, тревожные и депрессивные состояния, они не принимали психотропные препараты. В исследование не включались больные с выраженными речевыми нарушениями, затрудняющими проведение психометрических тестов. Таким образом, по клиническим проявлениям заболевания и тяжести инсульта обе группы обследованных больных до начала лечения достоверно не различались.

После проведенного курса лечения выраженность неврологического дефицита по шкале NIHSS достоверно уменьшалась у всех пациентов: суммарный балл колебался от 2 до 11 (медиана – 5,5) и от 3 до 11 (медиана – 7) в первой и второй группах обследованных соответственно ($p < 0,01$). Следует подчеркнуть, что уменьшение неврологического дефицита было более выражено в первой группе пациентов, которые в комплексной терапии инсульта получали Мексидол® ($p < 0,05$).

Согласно данным шкалы Кови, предназначенной для оценки тревоги, при поступлении в стационар общий балл у пациентов колебался от 2 до 12 (медиана – 6,5) и от 1 до 12 (медиана – 6) в первой и второй группах обследованных соответственно; достоверных отличий в уровне тревожности не было выявлено ($p > 0,05$). Спустя 3 мес после перенесенного инсульта в первой группе общий балл по шкале Кови достоверно снизился (медиана – 3,5 балла, $p < 0,05$). В то же время во второй группе отмечалось лишь небольшое статистически недостоверное снижение общего балла по шкале Кови, медиана составила 5 баллов ($p > 0,05$).

Через 3 мес после поступления в стационар оценка уровня мотивации пациентов к улучшению собственного состояния, согласно данным «Опросника восстановления локуса контроля», оказалась достоверно ниже в контрольной группе по сравнению с первой группой: значения суммарного балла колебались от 18 до 26 (медиана – 20 баллов) и от 24 до 32 (медиана – 29) соответственно ($p < 0,01$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, включение антиоксиданта и анксиолитика Мексидола® в комплексную терапию пациентов молодого возраста, перенесших ишемический инсульт на фоне ДСТ, привело к достоверному уменьшению неврологического дефицита, проявлений тревожности, способствовало нормализации мотивации к контролю над болезнью. Последнее имеет особенно важ-

ное значение для проведения реабилитационных мероприятий, поскольку без мотивированного, активного участия пациента, перенесшего ишемический инсульт, нельзя добиться высокой эффективности терапии в восстановительном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астраков С.В. Возможности антиоксидантной терапии в ограничении вторичного повреждения мозга у нейрореанимационных больных. Бюллетень экспериментальной медицины. 2006. Прил. 1. С. 176–178.
2. Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы. СПб.: ИВЭСЭП, 2012. 160 с.
3. Костик И.А., Чухловина М.Л., Ларионова В.И, Кадурина Т.И. Особенности патологии нервной системы у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Казанский медицинский журнал. 2007. Т. 88. № 5 (приложение). С. 113–114.
4. Нечаева Г.И., Логинова Е.Н., Вершинина М.В. Ведущие причины повышения давления в малом круге кровообращения у пациентов с дисплазиями соединительной ткани. Лечащий врач. 2016. № 3. С. 91–93.
5. Костик И.А., Кадурина Т.И., Чухловина М.Л. Неврологические проявления дисплазии соединительной ткани. Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. 2008. Т. 40. № 2. С. 82–86.
6. Чухловина М.Л. Особенности течения неврологической патологии у больных дисплазией соединительной ткани. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей под ред. В.Н.Горбуновой, Т.И.Кадуриной. СПб, Элби, 2009. С. 406–411.
7. Салдина И.Ю., Клочихина О.А., Шпрах В.В., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в Иркутске по данным территориально-популяционного регистра. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115. № 9. Вып. 2. С. 15–19.
8. Самородская И.В., Андреев Е.М., Заратьянц О.В., Косивцева О.В., Кокорина Е.П. Показатели смертности населения старше 50 лет от цереброваскулярных болезней за 15-летний период в России и США. Нейрология, нейропсихиатрия психосоматика. 2017. Т. 9. № 2. С. 15–24.
9. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Бодыхов М.К., Салимов К.А., Алексеев М.А., И. Сун Ч. Некоторые показатели системной гемодинамики в прогнозировании летального исхода у больных с инсультом в остром периоде. Вестник Росздравнадзора. 2014. № 1. С. 37–43.
10. Суслина З.А., Смирнова И.И. Мексидол при хронических формах церебральных заболеваний. Лечение нервных болезней. 2002. Т. 3. № 3. С. 28–34.
11. Федин А.И., Василенко И.А., Бадалян К.Р. Влияние холестерина на электрокинетические свойства мембран эритроцитов при хронической ишемии головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115. № 9. Вып. 2. С. 30–37.
12. Rutten-Jacobs L.C.A., Markus H.S.; UK Young Lacunar Stroke DNA Study. Vascular risk factor profiles differ between magnetic resonance imaging-defined subtypes of younger-onset lacunar stroke. Stroke. 2017; 48(9): 2405–11.
13. Saver J.L., Carroll J.D., Thaler D.E., Smalling R.W., MacDonald L.A., Marks D.S., Tirschwell D.L. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. N Engl J Med. 2017; 377(11): 1022–32.
14. Stack C.A., Cole J.W. A diagnostic approach to stroke in young adults. Treat Options Cardiovasc Med. 2017; 19(11): 84–85.
15. Wade D.T. Measurement in neurological rehabilitation. Oxford: University Press, 1992. 374 p.
16. Xu Y.Y., Li M.L., Gao S., Jin Z.Y., Sun Z.Y., Chen J., Hou B., Zhou H.L., Feng F., Xu W.H. Etiology of intracranial stenosis in young patients: a high-resolution magnetic resonance imaging study. Ann Transl Med. 2017; 5(16): 319–20.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ

Д.Л. ШАПОВАЛОВ, Т.М. ПОЛОЗОВА
КУЗ ВО «Воронежский областной клинический психоневрологический диспансер»

Цель исследования – изучить возможный спектр клинического применения препарата Мексидол® в комплексной терапии болезни Альцгеймера и сосудистой деменции.

Материал и методы. Работа выполнялась в форме двух взаимосвязанных фрагментов. Первый фрагмент представлял собой открытое проспективное рандомизированное сравнительное (с активным контролем) исследование эффективности Мексидола® при состояниях спутанности у госпитализированных в психиатрический стационар пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией. Всего в этом исследовании приняли участие 42 пациента (средний возраст 72,4±1,8 года), которые методом конвертов рандомизировались в 2 однородные группы. Первая группа (активный контроль, n=21) в дополнение к стандартной фармакотерапии спутанности получала мельдоний, вторая группа (n=21) в дополнение к обычной фармакотерапии спутанности получала Мексидол®. Состояние ежедневно оценивалось клинико-психопатологическим методом, определялись и учитывались сроки купирования состояния спутанности в днях, хлорпромазиновый эквивалент курсовой дозы использованных у каждого пациента нейролептиков, количество летальных исходов. Второй фрагмент работы представлял собой открытое проспективное рандомизированное сравнительное (с активным контролем) исследование эффективности Мексидола® при коррекции поведенческих и психотических симптомов деменции при длительной терапии амбулаторных пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией. Всего в данном исследовании приняли участие 60 пациентов (средний возраст 75,2±1,4 года), которые методом конвертов были рандомизированы в 2 однородные группы. Первая группа (активный контроль, n=30) в дополнение к препаратам базисной терапии деменций получала мельдоний, вторая группа (n=30) в дополнение к базисной терапии деменций получала Мексидол®. На каждом визите состояние пациентов оценивалось клинико-психопатологическим методом, определялась выраженность поведенческих и психотических симптомов по опроснику Каммингса NPI. Уровень когнитивного дефицита устанавливался при включении в исследование и при его завершении по шкале MMSE.

Результаты и заключение. Включение Мексидола® в комплексную терапию спутанности ускоряет выход пациентов из этого состояния и снижает летальность, а его длительное совместное применение с препаратами базисной терапии деменций снижает выраженность поведенческих и психотических симптомов сосудистой деменции. Назначение Мексидола® позволяет ограничить применение нейролептиков. Положительный эффект длительной терапии Мексидолом® специфичен для сосудистой деменции и позволяет дифференцировать ее с болезнью Альцгеймера.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, Мексидол®.

Когнитивные нарушения у пожилых пациентов – серьезная медико-социальная проблема современности. К 2020 г. в мире будет проживать около 36 млн больных деменциями позднего возраста, к 2030 г. – 65,7 млн, а к 2050 г. – 115,4 млн. Каждый пациент с деменцией либо выводит из экономически активного населения минимум одного члена семьи, трудозатраты которого по уходу за больным могут достигать 12 ч в сутки, либо требует значительных прямых финансовых затрат здравоохранения и социальных служб на организацию стационарного лечения и ухода. Так, «бремя деменции» для мировой экономики в 2010 г. составляло 604 млн долл., а для экономики РФ в 2005 г. – не менее 75 млрд руб.

Возможности фармакотерапии деменций позднего возраста в настоящее время ограничены по многим причинам. До 90–95% случаев демен-

ций вызваны двумя нозологическими формами – болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией. В соответствии с данными доказательных исследований, при легкой и умеренной деменции вследствие БА показана длительная терапия ингибиторами ацетилхолинэстеразы центрального действия (ИАХЭ), при тяжелой деменции вследствие болезни Альцгеймера и сосудистой деменции – мемантином. Таким образом, мемантин и ИАХЭ относят к препаратам базисной терапии деменций. Однако уровень клинической эффективности базисной терапии оценивается в научных источниках как умеренный, поскольку ни мемантин, ни ИАХЭ существенно не улучшают текущий когнитивный статус пациента и не замедляют прогрессирование заболевания; они всего лишь временно компенсируют нейромедиаторный дефицит и за счет этого несколько отдаляют момент наступления полной беспомощности.

Далее: у пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией нередко развиваются состояния спутанности – временного острого ухудшения когнитивных функций, сопровождающегося аффектом растерянности, возбуждением, бессонницей и (в части случаев) галлюцинациями. Спутанность, как правило, провоцируется ухудшением соматического состояния, в том числе на фоне травмы или операции, что позволило авторам классического советского руководства по психиатрии квалифицировать ее как «соматогенный психоз позднего возраста». Спутанность у пациентов с деменциями – непосредственно угрожающее жизни состояние, поскольку на фоне длительного психомоторного возбуждения возникает либо декомпенсируется сердечная недостаточность, и, кроме того, частая причина госпитализации в психиатрический стационар. Спутанность у пациентов с деменциями, находящихся в стационарах общей лечебной сети, приводит к увеличению длительности госпитализации, а часто к переводу пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии.

При этом коррекция соматического состояния не всегда позволяет купировать спутанность. Для купирования психомоторного возбуждения и бессонницы чаще всего приходится использовать нейролептики, что само по себе ассоциировано с риском летального исхода. Какие-либо данные в пользу того, что мемантин или ИАХЭ снижают риск спутанности либо позволяют ее купировать, в настоящее время отсутствуют.

Другая важная проблема терапии пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией – контроль поведенческих и психотических симптомов. От 40 до 70% пациентов с болезнью Альцгеймера обращаются за врачебной помощью на стадиях умеренной и тяжелой деменции, когда снижение тяжести поведенческих и психотических симптомов становится более приоритетной задачей, чем сохранение остаточных когнитивных функций, так как позволяет облегчить нагрузку на ухаживающего родственника. При этом эффективность монотерапии ИАХЭ или мемантином в отношении поведенческих и психотических симптомов деменции также является умеренной. Большинству пациентов требуется дополнительное назначение нейролептиков, что ассоциировано как с повышением смертности, так и с прогрессированием когнитивного дефицита.

Таким образом, фармакотерапия состояний спутанности, поведенческих и психотических симптомов при БА и сосудистой деменции не может ограничиться назначением препаратов базисной терапии деменций. Необходимо отметить, что патофизиологической основой состояний спутанности у больных деменцией, вероятно, выступает гипоксия, как церебральная, так и системная. В апоптозе нейронов, который сопровождает нейродегенеративный процесс альцгеймеровского типа, при всей важности амилоидогенеза и эксайтотоксичности глутамата большое значение также имеет активация перекисного окисления липидов нейрональной мембраны. Роль свободно-радикальных процессов при ишемическом повреждении нейронов – основном механизме прогрессирования сосудистой деменции – также очевидна. Таким образом, в качестве возможного пути повышения эффективности фармакологической коррекции состояний спутанности и поведенческих и психотических симптомов у больных болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией может рассматриваться применение лекарственных средств с антигипоксическим и антиоксидантным действием.

В связи с этим наше внимание привлек Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат) – оригинальный (референтный) отечественный лекарственный препарат с выраженным антиишемическим и антигипоксическим действием. Важным преимуществом Мексидола® в рассматриваемых нами ситуациях служит системный характер антигипоксического эффекта, которому соответствует клиническая эффективность при ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), различных гнойно-воспалительных заболеваниях, т.е. при патологических состояниях, чаще всего служащих «триггером» спутанности у пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией. В рамках когнитивных нарушений эффективность Мексидола® показана при умеренном когнитивном снижении. Работ, посвященных применению этого препарата в комплексной терапии болезни Альцгеймера или сосудистой деменции, в доступной литературе мы не обнаружили, чем и обусловлена актуальность настоящего исследования.

Цель исследования – изучить возможный спектр клинического применения Мексидола® в ком-

плексной терапии болезни Альцгеймера и сосудистой деменции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели работа выполнялась в форме двух взаимосвязанных фрагментов. Первый фрагмент представлял собой открытое, проспективное, рандомизированное, сравнительное (с активным контролем) исследование эффективности Мексидола® при состояниях спутанности у госпитализированных в психиатрический стационар пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией. В это исследование включались стационарные пациенты с диагнозами «болезнь Альцгеймера» или «сосудистая деменция», установленными в соответствии с критериями МКБ-10, у которых на момент включения имело место состояние спутанности, соответствующее критериям МКБ-10 для F05.1 (Делирий на фоне деменции). Критериями исключения служили другие деменции позднего возраста, указания на иное психическое расстройство, алкогольную или наркотическую зависимость в анамнезе, поведенческие и психотические симптомы деменции, обусловившие госпитализацию, но не относящиеся к состоянию спутанности, а также сведения об индивидуальной непереносимости Мексидола® в анамнезе.

Всего в этом исследовании приняли участие 42 пациента (8 мужчин, 34 женщины, средний возраст 72,4±1,8 года). После включения пациенты методом конвертов рандомизировались в 2 однородные группы. Первая группа (активный контроль, n=21) в дополнение к обычной фармакотерапии спутанности (нейролептики, антибиотики, антигипертензивные средства, инфузионная терапия) получала мельдоний по 500 мг (5 мл 10% раствора) внутривенно капельно на 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида в течение 10 дней. Вторая группа (n=21) в дополнение к обычной фармакотерапии спутанности получала Мексидол® по 500 мг (10 мл 5% раствора) внутривенно капельно на 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида в течение тех же 10 дней. Пациенты наблюдались до момента выписки из стационара либо наступления летального исхода. Состояние ежедневно оценивалось клинико-психопатологическим методом. Определялись и учитывались сроки купирования состояния спутанности в днях, хлорпромазиновый эквивалент курсовой дозы использованных у каждого пациента нейролептиков (галоперидол, хлорпротиксен, промазин), количество летальных исходов.

Второй фрагмент нашей работы представлял собой открытое, проспективное, рандомизированное, сравнительное (с активным контролем) исследование эффективности Мексидола® при коррекции поведенческих и психотических симптомов деменции при длительной терапии амбулаторных пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией. В исследование включались амбулаторные пациенты с диагнозами «болезнь Альцгеймера» или «сосудистая деменция», установленным в соответствии с критериями МКБ-10, имевшие на момент включения суммарный балл раздела NPI-F опросника Каммингса более 6 и получавшие препараты базисной терапии деменций (мемантин и/или ИАХЭ) в терапевтических дозах на протяжении не менее чем 30 дней. Критериями исключения служили другие деменции позднего возраста, указания на иное психическое расстройство, алкогольную или наркотическую зависимость в анамнезе, неполучение базисной терапии деменций, а также сведения об индивидуальной непереносимости Мексидола® в анамнезе.

Всего в данном исследовании приняли участие 60 пациентов (18 мужчин, 42 женщины, средний возраст 75,2±1,4 года). После включения пациенты методом конвертов рандомизировались в 2 однородные группы. Первая группа (активный контроль, n=30) в дополнение к препаратам базисной терапии деменций получала мельдоний по 500 мг (5 мл 10% раствора) внутримышечно в первой половине дня в течение 10 дней, а затем пероральную форму того же препарата по 500 мг в сутки в 2 приема (утром и в обед) вплоть до завершения исследования. Вторая группа (n=30) в дополнение к базисной терапии деменций получала Мексидол® по 250 мг (5 мл 5% раствора) внутримышечно в первой половине дня в течение 10 дней, а затем тот же препарат по 500 мг в сутки внутрь в 2 приема (утром и в обед) вплоть до завершения исследования. Длительность исследования составляла 6 мес с визитами 1 раз в месяц. На каждом визите состояние пациентов оценивалось клинико-психопатологическим методом, определялась выраженность поведенческих и психотических симптомов по опроснику Каммингса NPI (раздел NPI- F). Уровень когнитивного дефицита устанавливался при включении в исследование и при его завершении по шкале MMSE.

Статистическая обработка результатов в обоих фрагментах исследования проводилась с использованием стандартных методов описательной статистики. Для оценки достоверности различий использовались непараметрический критерий Уилкоксона с 95% доверительным интервалом и критерий хи-квадрат.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-демографические характеристики пациентов, участвовавших в первом фрагменте исследования, и его основные результаты представлены в *табл. 1.*

Из представленных данных видно, что группы были сопоставимы по основным клинико-

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов первого фрагмента исследования

ПОКАЗАТЕЛЬ	ГРУППА 1 (БАЗОВАЯ ТЕРАПИЯ + МЕЛЬДОНИЙ)	ГРУППА 2 (БАЗОВАЯ ТЕРАПИЯ + МЕКСИДОЛ®)
Возраст, лет	72,2±1,7	73,0±1,8
Мужчины	5	3
Женщины	16	18
Болезнь Альцгеймера с ранним началом	0	0
Болезнь Альцгеймера с поздним началом	12	11
Сосудистая деменция	9	10
Длительность состояния спутанности, суток	7,2±0,6	5,4±0,7*
Количество летальных исходов	2	1
Хлорпромазиновый эквивалент курсовой дозы антипсихотика	1033,3±52,0	591,2±58,4*

Примечание: * – достоверные (p <0,01) межгрупповые различия.

Таблица 2. Клинико-демографические характеристики пациентов второго фрагмента исследования

ПОКАЗАТЕЛЬ	ГРУППА 1 (БАЗОВАЯ ТЕРАПИЯ + МЕЛЬДОНИЙ)	ГРУППА 2 (БАЗОВАЯ ТЕРАПИЯ + МЕКСИДОЛ®)
Возраст, лет	75,0±1,5	75,6±1,8
Мужчины	10	8
Женщины	20	22
Болезнь Альцгеймера с ранним началом	2	1
Болезнь Альцгеймера с поздним началом	14	14
Сосудистая деменция	14	15
MMSE (Д0)	13,9±0,8	13,6±1,0
NPI- F (Д0)	27,1±1,4	27,6±1,2
Получали мемантин	18	19
Получали ИАХЭ	12	11
Комбинированная терапия (мемантин + ИАХЭ)	0	0
Получали нейролептик	16	15

Таблица 3. Встречаемость отдельных поведенческих и психотических симптомов у пациентов с болезнью Альцгеймера или сосудистой деменцией на этапе включения в исследования

НАЗВАНИЕ СИМПТОМА	ЧИСЛО ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА, У КОТОРЫХ ОН ОТМЕЧЕН (N=31 В 2 ГРУППАХ)	ЧИСЛО ПАЦИЕНТОВ С СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИЕЙ, У КОТОРЫХ ОНА ОТМЕЧЕНА (N=29 В 2 ГРУППАХ)
Апатия	11	0*
Депрессия/дистимия/дисфория	18	2*
Раздражительность/эмоциональная лабильность	0	29*
Тревога	2	20*

Примечание: * – статистически достоверные (p <0,01, критерий хи-квадрат) различия между нозологиями.

демографическим показателям, в том числе по количеству пациентов с болезнью Альцгеймера или сосудистой деменцией. В группе, получавшей Мексидол®, отмечено достоверное уменьшение длительности состояния спутанности и снижение хлорпромазинового эквивалента курсовой дозы антипсихотика (как за счет снижения средних суточных дозировок, так и меньшей длительности курса). Кроме того, имела место тенденция к снижению числа летальных исходов, не достигающая статистической значимости.

В клинико-описательном плане необходимо отметить, что эффект Мексидола® отмечался уже после 1–2-й внутривенной инфузии. У пациентов несколько улучшалась координация движений, речь становилась более разборчивой, им было проще привлечь внимание окружающих, улучшался аппетит. Каких-либо клинических либо статистических различий в эффективности Мексидола® у пациентов с болезнью Альцгеймера или сосудистой деменцией в данном фрагменте исследования обнаружить не удалось.

В качестве непосредственной причины смерти во всех 3 случаях летальных исходов (тела умерших подвергались обычному патологоанатомическому вскрытию) выступала декомпенсация сердечной недостаточности, обусловленной хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ИБС, АГ). В единственном случае смерти во 2-й группе и в одном случае в 1-й группе в качестве осложнения отмечена гипостатическая пневмония.

Клинико-демографические характеристики пациентов, участвовавших во втором фрагменте исследования, представлены в *табл. 2.*

Из представленных данных видно, что группы были сопоставимы по основным клиническим и демографическим параметрам, включая количество пациентов с различными нозологиями, выраженность когнитивного снижения, выраженность поведенческих и психотических симптомов деменции, характер проводимой базисной терапии деменций.

Во встречаемости отдельных поведенческих и психотических симптомов у пациентов с болезнью Альцгеймера или сосудистой деменцией уже на этапе включения в исследования имелись очевидные и статистически достоверные различия, суммированные в *табл. 3.*

Из представленных данных видно, что у пациентов с болезнью Альцгеймера достоверно чаще отмечались апатия и депрессия/дистимия/дисфория, а у пациентов с сосудистой деменцией – раздражительность/эмоциональная лабильность и тревога. На частоту встречаемости отдельных симптомов в исследуемых группах данные различия не повлияли, так как пациенты с болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией были равномерно распределены между группами. В клинико-описательном плане следует дополнить, что симптом «депрессия/дистимия/ дисфория» отмечался ухаживающими лицами исключительно у пациентов с болезнью Альцгеймера с поздним началом, а при клинико-психопатологическом исследовании этих больных обнаруживался монотонно-угрюмый фон настроения, настороженность и негативизм к окружающим.

Динамика основных показателей психического состояния в исследованных группах обобщена в *табл. 4.*

Из приведенных данных видно, что на фоне терапии мельдонием к 90-му дню (Д90) отмечались статистически достоверное ухудшение когнитивных функций и статистически достоверное увеличение количества пациентов, получавших антипсихотик. На фоне терапии Мексидолом®, напротив, к Д90 отмечалось статистически достоверное снижение показателя NPI-F (т.е. снижение выраженности поведенческих и психотических симптомов деменции) и статистически достоверное уменьшение количества пациентов, получавших антипсихотик, при сохранении ранее достигнутого «плато» когнитивного функционирования (отсутствие достоверных различий суммарного балла MMSE). Перечисленные различия сохраняются и к моменту завершения исследования (Д180).

Выявленным статистическим сдвигам соответствовала следующая клиническая динамика состо-

Таблица 4. Динамика основных показателей психического состояния в группах исследования

ПОКАЗАТЕЛЬ	ДЕНЬ 0	ДЕНЬ 90	ДЕНЬ 180
MMSE (1 группа)	13,9±0,8	11,2±0,7*	12,1±0,7*
MMSE (2 группа)	13,6±1,0	13,8±0,9	13,4±0,8
NPI-F (1 группа)	27,1±1,4	27,8±1,2	27,3±1,4
NPI-F (2 группа)	27,6±1,2	24,7±1,8*	23,1±1,6*
Получали нейролептик, чел. (1 группа: базовая терапия + мельдоний)	16	25*	25*
Получали нейролептик, чел. (2 группа: базовая терапия + Мексидол®)	15	10	9*

Примечание: * – достоверные (p <0,05) различия с Д0.

яния пациентов. На фоне терапии мельдонием уже после первых внутримышечных инъекций ряд пациентов, у которых отсутствовала подобная симптоматика, стали тревожными, суетливыми, растерянными; у них возникли либо усилились ранее имевшиеся нарушения сна. Для коррекции этих симптомов назначался один из «малых» нейролептиков (тиоридазин, промазин, хлорпротиксен), что и выразилось в статистически достоверном увеличении количества пациентов, получавших антипсихотик. В итоге вновь возникшие поведенческие и психотические симптомы были купированы, поэтому показатель NPI-F на Д90 и Д180 достоверно не отличался от исходного. Однако продолжавшаяся терапия нейролептиком привела к ухудшению когнитивных функций пациентов, что и выразилось в снижении суммарного балла MMSE.

Напротив, на фоне терапии Мексидолом® у ряда пациентов уменьшились проявления эмоциональной лабильности, сгладилась раздражительность, уменьшилась выраженность тревоги и неизбежно сопровождающей ее у пациентов с деменцией нецеленаправленной суетливости, поведение стало более организованным. Снижение выраженности поведенческих и психотических симптомов позволило в части случаев отменить ранее назначенный нейролептик. Описанные положительные сдвиги состояния возникали в различные сроки, но в основном на 3–4-й неделях лечения, и в последующем сохранялись в течение всего срока наблюдения.

Клинически также создалось впечатление, что улучшение состояния на фоне терапии Мексидолом® характерно только для пациентов с сосудистой деменцией, в то время как состояние пациентов с болезнью Альцгеймера существенно не изменилось. Для проверки этого предположения мы раздельно проанализировали динамику показателей психического состояния у пациентов 2-й группы с сосудистой деменцией и болезнью Альцгеймера. Результаты анализа приведены в *табл. 5.*

Результаты статистического анализа в данном случае подтверждают клиническое впечатление: все позитивные сдвиги состояния, выявленные во 2-й группе в целом, отмечались только у больных сосудистой деменцией, в то время как показатели психического состояния пациентов с болезнью Альцгеймера достоверно не изменились.

Положительная динамика состояния пациентов, получавших Мексидол®, в обоих фрагментах исследования была мало выраженной в количественном отношении, что соответствует существующим представлениям о возможности улучшения самочувствия пациентов с деменциями позднего возраста и обусловлено малой курабельностью этих нозологических форм. Тем не менее и эти сдвиги, по нашему мнению, значимы в практическом отношении. Наибольшего внимания заслуживают более быстрое купирование спутанности на фоне терапии Мексидолом® (что может сократить сроки дорогостоящего стационарного лечения), снижение курсовых доз нейролептиков и общего количества пациентов, получавших нейролептики (что в условиях широкого клинического применения может привести к снижению госпитальной и амбулаторной летальности у этой категории больных).

Выбор мельдония в качестве препарата активного контроля был обусловлен его известным и хорошо выраженным антигипоксическим эффектом (что сближает его с Мексидолом®), а также отсутствием в инструкциях по медицинскому применению препаратов с этим лекарственным средством ограничений по использованию у пациентов с установленным диагнозом деменции (которые имеются, например, у препаратов пирацетама). Тем не менее состояние амбулаторных пациентов, получавших мельдоний, в целом ухудшилось за счет возникновения на фоне терапии этим препаратом эмоциональных нарушений (тревога, растерянность), которые у больных с деменциями с неизбежностью приводят и к ухудшению когнитивных функций. Данный результат соответствует существующим представлениям о возможных эффектах ноотропных средств у пациентов с деменциями позднего возраста.

Таблица 5. Динамика показателей психического состояния у пациентов 2-й группы (базовая терапия + Мексидол®) с сосудистой деменцией и болезнью Альцгеймера

ПОКАЗАТЕЛЬ	Д0	Д90	Д180
MMSE (БА)	13,1±0,8	13,2±0,7	13,1±0,9
MMSE (СД)	14,2±0,9	14,4±0,8	14,1±0,9
NPI-F (БА)	27,2±1,1	27,3±1,0	27,2±1,2
NPI-F (СД)	27,8±1,0	24,1±1,1*	24,2±1,2*
Получали нейролептик, чел. (БА)	6	6	6
Получали нейролептик, чел. (СД)	9	4	3*

Примечание: * – достоверные (p <0,05) различия с Д0.

По нашему мнению, заслуживает внимания то обстоятельство, что эффективность Мексидола® у пациентов с разными нозологическими формами деменций (болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция) при состояниях спутанности в стационаре и при длительном приеме в амбулаторных условиях существенно отличается. Положительные эффекты Мексидола® при спутанности отмечаются в равной мере как у пациентов с болезнью Альцгеймера, так и с сосудистой деменцией. В то же время снижение выраженности поведенческих и психотических симптомов деменции в условиях длительной амбулаторной терапии отмечено только у пациентов с сосудистой деменцией. Вероятно, эффективность Мексидола® при спутанности связана прежде всего с его системным антигипоксическим действием, положительным влиянием не только на церебральную гипоксию, но и на проявления той соматической патологии, которая послужила «триггером» спутанности. Напротив, положительный эффект Мексидола® при длительной амбулаторной терапии, вероятно, связан с влиянием на процессы ишемического повреждения нейронов, которые характерны для сосудистой деменции, но не для болезни Альцгеймера. В то же время положительный эффект длительной терапии Мексидолом® может рассматриваться как специфический дифференциально-диагностический признак сосудистой деменции, что весьма актуально при существующих затруднениях в дифференциальной диагностике деменций.

К методическим ограничениям настоящего исследования можно отнести сравнительно малый размер выборки, который мог быть недостаточен для выявления тонких различий в эффективности и безопасности исследуемых препаратов. Тем не менее, по нашему мнению, возможные эффекты данного методического ограничения вряд ли были клинически значимы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Применение препарата Мексидол® в комплексной терапии состояний спутанности у пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией позволяет ускорить выход из этих состояний и ограничить использование антипсихотиков.
2. Длительное амбулаторное лечение Мексидолом® в сочетании с препаратами базисной терапии деменций позволяет снизить выраженность поведенческой и психотической симптоматики и ограничить применение антипсихотиков у пациентов с сосудистой деменцией, но не у пациентов с болезнью Альцгеймера.
3. Положительный эффект длительной терапии Мексидолом® может рассматриваться как специфический дифференциально-диагностический признак сосудистой деменции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Деменция: приоритет общественного здравоохранения (официальный доклад). ВОЗ: 2013.112 с.
2. Дроздова Т.В., Фитьмова О.А., Фитьмова А.А. Роль Мексидола в терапии умеренных когнитивных расстройств в рамках проявления хронической недостаточности мозгового кровообращения. Фарматека. 2012. № 14. С. 97–103.
3. Любов Е.Б., Еналиев И.Р., Крюченкова Т.П. Клинико-эпидемиологические, фармако-эпидемиологические и экономические аспекты старческих деменций. Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20. № 2. С. 33–38.
4. Руководство по психиатрии. Ред. Г.В. Морозов. В 2 т. Т. 1. М.: Медицина, 1988. 640 с.
5. A NICE-SCIE guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care. The British Psychological Society and Gaskell. 2007: 392 p.
6. Buckley J.S. A risk-benefit assessment of dementia medications: systematic review of the evidence. Drugs Aging. 2015; May 5 [Epub ahead of print].
7. Cummings J.L. The neuropsychiatric inventory: assessing psychopathology in dementia patients. Neurology. 1997;.48(5), Suppl.6: 10–16.
8. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research. 1975; 12(3): 189–198.
9. Pratt N., Roughead E.E., Salter A. et al. Choice of observational study design impacts on measurement of antipsychotic risks in the elderly: a systematic review. BMC Med Res Methodol. 2012; 8(12): 72.
10. Robinson D., Keating G. Memantine: a review of its use in Alzheimer's disease. Drugs. 2006; 66(11): 1515–34.
11. Rosenberg P.B., Mielke M.M. Han D. et al. The association of psychotropic medication use with the cognitive, functional, and neuropsychiatric trajectory of Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 2012; 27(12): 1248–57.
12. Winblad B., Jones R., Wirth Y. et al. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2007; 24 (1): 20–27.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® У ПАЦИЕНТОВ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ I И II СТАДИИ

П.Е. ШИШЛОВ
ГБУЗ «Городская клиническая поликлиника № 7» Новосибирской области

Цель исследования – оценить эффективность препарата Мексидол® у больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ).

Материал и методы. Группа больных с I и II стадией ДЭ в возрасте 55–75 лет (n=38), которые находились на лечении в дневном стационаре ГБУЗ «Городская клиническая поликлиника № 7» Новосибирской области в период с апреля по июль 2017 г., получали Мексидол® в дозе 5% по 5,0 мл в сутки внутривенно капельно на 100–200 мл физиологического раствора натрия хлорида. Курс терапии одного пациента составлял в среднем 14 дней.

Результаты. Лечение больных с ДЭ препаратом Мексидол® привело к достоверному снижению выраженности клинико-неврологических нарушений у пациентов, а в некоторых случаях к полному регрессу имеющихся симптомов заболевания. За весь период терапии препарат хорошо переносился пациентами.

Заключение. Терапию ДЭ в условиях дневного стационара с использованием антигипоксанта Мексидол® можно считать важным и необходимым условием комплексной профилактики прогрессирования хронических сосудистых заболеваний головного мозга.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, Мексидол®.

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) – поражение вещества головного мозга, возникающее в результате хронического медленно прогрессирующего нарушения мозгового кровообращения различной этиологии. ДЭ проявляется сочетанием нарушений когнитивных функций с расстройствами двигательной и эмоциональной сфер. В зависимости от выраженности этих проявлений ДЭ делится на 3 стадии, каждая из которых характеризуется симптомокомплексом неврологических нарушений. Этиологические факторы ДЭ тем или иным способом приводят к ухудшению мозгового кровообращения, а значит, к гипоксии и нарушению трофики клеток головного мозга. В результате этого происходит гибель мозговых клеток с образованием участков разрежения мозговой ткани (лейкоареоза) или множественных мелких очагов так называемых немых инфарктов.

Наиболее уязвимы при хроническом нарушении мозгового кровообращения белое вещество глубинных отделов головного мозга и подкорковые структуры. Хроническая ишемия глубинных отделов мозга приводит к нарушению связей между подкорковыми ганглиями и корой головного мозга, получившему название «феномен разобщения». По современным представлениям, именно он служит главным патогенетическим механизмом развития ДЭ и определяет ее основные клинические симптомы – когнитивные расстройства, нарушения эмоциональной сферы и двигательной функции.

ДЭ является широко распространенным заболеванием. Согласно статистическим данным, им страдает около 6–8% населения России. Вместе с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), мальформациями и аневризмами сосудов головного мозга ДЭ относится к сосудистой неврологической патологии, в структуре которой занимает первое место по частоте встречаемости. Традиционно ДЭ считается заболеванием преимущественно пожилого возраста. Однако общая тенденция к «омолаживанию» сердечно-сосудистых заболеваний отмечается и в отношении этой патологии.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность использования препарата Мексидол® у больных с ДЭ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование была включена группа больных с I и II стадией ДЭ в возрасте 55–75 лет (38 человек), которые находились на лечении в дневном стационаре ГБУЗ «Городская клиническая поликлиника № 7» Новосибирской области за период с апреля по июль 2017 г. Диагноз «ДЭ I–II стадии» устанавливался в соответствии с клиническими критериями и отечественной классификацией сосудистых поражений головного и спинного мозга Е.В. Шмидта. Мексидол® вводили в дозе 5% по 5,0 мл в сутки внутривенно капельно на 100–200 мл физиологического раствора натрия хлорида. Курс терапии одного пациента составлял в среднем 14 дней.

Для оценки неврологического статуса в целом использовали шкалу Е.И. Гусева и В.И. Скворцовой, оценка когнитивных функций проводилась при помощи нейропсихологического исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За время лечения и динамического наблюдения (клинико-неврологический осмотр за весь период лечения) в указанной группе больных выявлена достоверная динамика в регрессе неврологических нарушений, характерных для указанных стадий заболевания:

- практически полный регресс астенических симптомов – исчезновение головной боли, утомляемости, шума в голове (35 человек);
- стабилизация эмоционального фона в конце лечения – уменьшение раздражительности, прекращение перепадов настроения, улучшение сна (14 пациентов);
- нормализация когнитивных функций – улучшение кратковременной памяти (18 пациентов);
- регресс координаторных нарушений – уменьшение выраженности головокружения и улучшение координации движений при ходьбе (10 пациентов).

Объективный неврологический осмотр в процессе лечения и по его завершении выявил достоверное уменьшение, а в некоторых случаях и полное исчезновение неврологических симптомов заболевания.

Добавим, что Мексидол® хорошо переносился пациентами за весь период терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема лечения пациентов с ДЭ весьма важна, поскольку у больных, получающих профилактическое лечение, особенно в весенне-осенний период, значительно снижается риск перехода ДЭ в стадию декомпенсации и развития ОНМК на фоне уже имеющихся хронических сосудистых заболеваний головного мозга. С учетом полученных в исследовании результатов терапию ДЭ в условиях дневного стационара с использованием антигипоксанта Мексидол® можно считать важным и необходимым условием комплексной профилактики прогрессирования хронических сосудистых заболеваний головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: патогенетические, клинические и терапевтические аспекты. Трудный пациент. 2005. № 6. С. 16–21.
2. Улицкий Л.А., Чухловина М.Л. Диагностика нервных болезней. СПб., 2001. 478 с.
3. Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология. Справочник практического врача. М.: Медпресс-информ, 2008. 1024 с.
4. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 232 с.
5. Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром: руководство для врачей под ред. Танашян М.М. М.: «АСТ 345», 2017. 334 с.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РОЛИ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В ТЕРАПИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ РАЗЛИЧНОЙ СОСУДИСТОЙ ЭТИОЛОГИИ

Ю.Ю. ШОХИНА
Кафедра психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет» Минздрава России

В представленном обзоре проанализировано 7 научно-исследовательских работ, посвященных терапии когнитивных расстройств при хронической ишемии головного мозга сосудистого генеза. Данные 349 пациентов, получавших наряду с базисной терапией препарат Мексидол®, свидетельствуют о достоверной клинической эффективности и безопасности препарата. Также детально рассмотрены случаи возникновения единичных побочных эффектов на введение Мексидола® в терапию. Результаты проанализированных исследований демонстрируют достоверный положительный эффект Мексидола® в отношении легких и умеренных когнитивных нарушений, тревожных и астенических расстройств сосудистого генеза.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, сосудистые расстройства, хроническая ишемия мозга, цереброваскулярная недостаточность, Мексидол®.

Цереброваскулярная болезнь (дисциркуляторная энцефалопатия) – симптомокомплекс, развивающийся на фоне сосудистых расстройств разнообразной этиологии. Причинами хронической ишемии мозга (ХИМ) наиболее часто выступают атеросклероз с гиперхолестеринемией, стойкий спазм сосудов мозга при артериальной гипертензии (до 90% всех случаев ХИМ). Также основой для развития сосудистых нарушений могут стать гипергликемия при сахарном диабете, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), васкулиты, ишемия сосудов головного мозга при курении, пороки сердца, атеросклеротический паркинсонизм.

Умеренное когнитивное расстройство (УКР) – нарушение высших психических функций, как правило, у пожилых людей, выходящее за рамки возрастной нормы, но не приводящее к социальной дезадаптации, т.е. не вызывающее деменции.

О.С. Левин и Л.В. Голубева разработали классификацию УКР, содержащую следующие типы этой патологии:

- амнестический: нарушены процессы запоминания со сниженными темпами ассоциативного процесса;
- дизрегуляторный (лобный): вторичное снижение памяти с дефектом воспроизведения при сохранном узнавании и опосредованном запоминании, а также сниженной речевой активностью. Именно этот тип наиболее характерен для сосудистой патологии мозга;
- комбинированный: сочетание нарушенного воспроизведения и узнавания с нарушением других когнитивных функций, в дальнейшем трансформируется в болезнь Альцгеймера;
- УКР с нарушением иной когнитивной сферы, к примеру, зрительно-пространственные или речевые нарушения.

При прогрессировании патологического ишемического процесса когнитивные нарушения постепенно утяжеляются, что проявляется снижением концентрации активного внимания, рассеянностью, интеллектуальной истощаемостью, ригидностью и вязкостью мышления, мнестическими расстройствами. Расстройства аффективной сферы проявляются в виде эмоциональной лабильности, слабодушия, сочетания тревоги и угнетенности, эпизодов повышенной раздражительности. Быстро наступает чувство физического истощения, астения сопровождает больного практически постоянно. Личностные черты акцентуируются и приобретают характер утрированных («карикатурное искажение личности» по Шнайдеру К.).

Для таких больных характерны также неврологические нарушения в виде головных болей,

расстройства сна, нарушения координации движений, снижения сухожильных рефлексов.

Все перечисленные симптомы имеют клиническую значимость, поскольку со временем существенно ухудшают качество жизни больных. Дебютируя с неврозоподобных нарушений, психические расстройства при органических сосудистых заболеваниях утяжеляются, нарастают интеллектуально-мнестический, эмоционально-волевой дефекты, что свидетельствует о появлении парциальной сосудистой деменции.

Тенденция к неуклонному росту количества больных с цереброваскулярными заболеваниями ставит практических врачей перед серьезной задачей поиска современных и эффективных препаратов, способных прекратить или замедлить прогрессирующий процесс поражения сосудов головного мозга. Поскольку одним из звеньев клеточного патогенеза при ХИМ служит резкое усиление окислительных процессов в сочетании с недостаточностью механизмов антиоксидантной защиты, патогенетически оправданным является применение лекарственных средств с антиоксидантной активностью. К их числу относится Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат), который был создан на основе эмоксипина с включением в молекулу янтарной кислоты, что привело к существенному расширению терапевтических возможностей препарата. Антиоксидантное и мембранопротекторное действие Мексидола® направлено на процессы свободно-радикального окисления, участвующего в повреждающем действии клеточных структур ЦНС, биологических мембран и внутриклеточных органелл. Препарат усиливает компенсаторную активацию аэробного гликолиза и снижает степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата. Мексидол® улучшает церебральную гемодинамику, в том числе микроциркуляцию крови, способствует ограничению развития ишемии головного мозга.

Мексидол® обладает широким спектром терапевтических эффектов, в частности антистрессорным и анксиолитическим действием, что позитивно отражается на регрессе тревожных расстройств. Противосудорожное действие направлено как на первично генерализованные судороги, так и на эпилептиформную активность мозга с хроническим эпилептогенным очагом.

В инструкции по применению препарата Мексидол® заявлены следующие показания для его инъекционной формы:

- медленно прогрессирующая недостаточность мозгового кровообращения (дисциркуляторная энцефалопатия);
- легкие формы расстройств когнитивной функции атеросклеротического генеза.

Для последствий ОНМК и в качестве профилактического средства на стадии декомпенсации заболеваний, обусловленных нарушением мозгового кровообращения, рекомендуется применение таблетированной формы Мексидола®.

Ноотропные свойства Мексидола® представлены антиамнестическим действием, способствующим задержке прогрессирования недементных когнитивных нарушений путем воздействия на нейродинамические и регуляторные процессы. В итоге улучшается концентрация внимания, скорость образования ассоциативных процессов, сглаживаются мнестические нарушения.

Целями нашей работы были:

- обзор имеющихся исследовательских работ по представленной тематике, сравнительный анализ полученных результатов;
- исследование эффективности и безопасности Мексидола® в отношении когнитивных нарушений в зависимости от этиологии органического сосудистого расстройства головного мозга;
- изучение влияния препарата на другие симптомы органического расстройства – тревожность, астению.

Научной гипотезой стало предположение, что Мексидол® оказывает позитивное влияние на когнитивные нарушения различной сосудистой этиологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для проведения настоящего исследования были использованы электронные ресурсы, соответствующая литература, ссылки на источники литературы из исследуемых статей и обзоров. Условия поиска (теги) были следующими: Мексидол®, сосудистая патология головного мозга, цереброваскулярные нарушения, когнитивные расстройства, атеросклероз, артериальная гипертензия.

Критериями включения в исследование служили:

- установленный диагноз по МКБ-10 с наличием в картине болезни легких или умеренных когнитивных нарушений;
- введение в терапию основного заболевания Мексидола® в суточной дозировке от 100 до 500 мг внутривенно или внутримышечно с последующим переходом на пероральную форму приема в дозировке 125–250 мг 3 раза/сут.

Средняя длительность терапии составила 54 дня.

Динамика когнитивных нарушений в начале и конце курса терапии Мексидолом® оценивалась с помощью различия субъективных жалоб, а также одной или нескольких психометрических методик: краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), теста рисования часов, шкал оценки эмоционально-психологического состо-

яния, теста оценки внимания Шульте, шкалы глобального клинического воздействия (CGI-I). Психоэмоциональная сфера оценивалась с помощью шкалы депрессии Гамильтона, опросника Бека. Обязательно проводилась оценка эффективности и безопасности Мексидола®, фиксировалось наличие или отсутствие нежелательных эффектов и реакций.

3 исследования проводились методом открытой рандомизации, 4 – открытым несравнительным методом. Обзор имеет неоднородную структуру, поскольку исследования, рассмотренные для его составления, различны по методикам контроля эффективности Мексидола®, применяемым дозировкам, методам проведения исследования.

Результаты оценивались с использованием электронных статистических программ и являлись достоверными.

Критериями исключения из исследования были наличие у больного тяжелой деменции, острых и декомпенсированных соматических заболеваний, включение в базисную терапию комбинации Мексидола® с другим нейропротекторным препаратом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Был произведен анализ 7 научно-исследовательских статей, выбранных на основании вышеуказанных критериев включения.

1. В исследовании, опубликованном Ф.Ф. Гашиловой (2006), изучалось влияние Мексидола® на когнитивные функции у 108 больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга на фоне атеросклероза, артериальной гипертензии (АГ) и последствиями ОНМК, а также у 20 больных с болезнью Паркинсона. Легкие когнитивные расстройства встречались в 55,5% (71) случаев. Больные сначала получали Мексидол® парентерально в объеме по 200 мг/сут в течение 10 дней, затем по 125 мг 3 раза в день перорально в продолжение 6 нед. Нейропсихологическое исследование проводилось перед началом терапии и через 60 дней.

В исследовании было выявлено уменьшение случаев легких и умеренных когнитивных нарушений (*рис.*). Результаты пробы Шульте свидетельствовали о тенденции к снижению времени для выполнения пробы. Результаты методик были достоверными ($p < 0,05$).

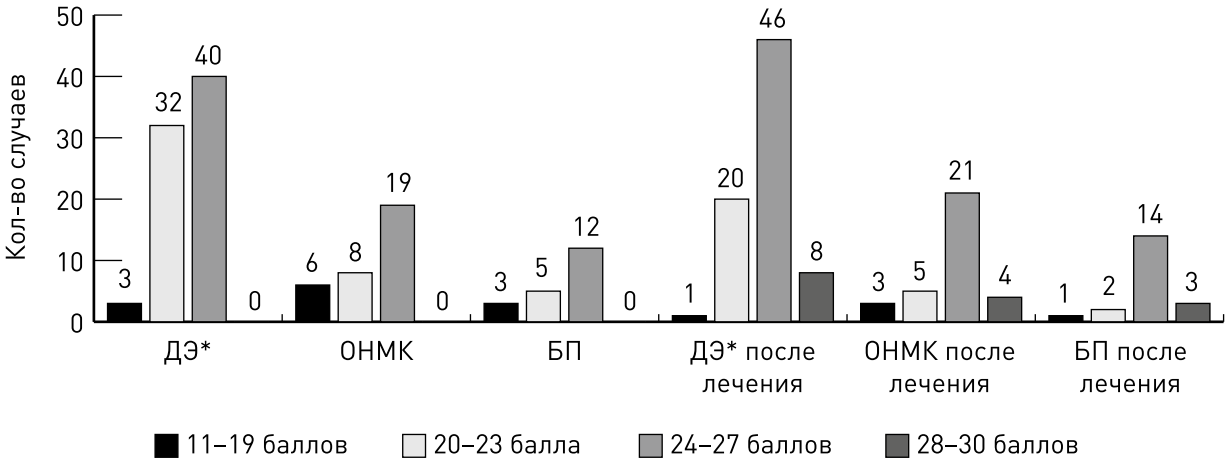
Не было отмечено влияния Мексидола® на артериальное давление (АД), была выявлена хорошая переносимость препарата у больных с гипотонией. Также было определено положительное влияние препарата на неврологические расстройства, такие как головная боль, головокружения, нарушения сна. Из побочных эффектов наблюдалось усиление головных болей у 2 пациентов (1,6%) с болезнью Паркинсона.

Исследователем был сделан вывод о возможности применения Мексидола® при когнитивных нарушениях любого уровня.

2. В другом исследовании, представленном в «Журнале неврологии и психиатрии им. Корсакова» Ю.В. Абраменко (2011), 40 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 1–2 стадии были рандомизированы на 2 группы. Пациенты основной группы исследования, помимо базисной терапии, получали Мексидол® внутримышечно по 100 мг (2,0 мл 5% раствора) в течение первых 10 дней, затем перорально по 1 таб. (125 мг) 3 раза в день в продолжение 20 дней. Пациенты контрольной группы получали только базисную терапию.

Контроль динамики состояния пациентов проводился трижды: до начала терапии, на 10-й и 30-й день.

Рис. Динамика данных MMSE на фоне лечения препаратом Мексидол® (Гашилова Ф.Ф., 2006)



Примечания: ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; БП – болезнь Паркинсона.

Динамику когнитивных расстройств оценивали по методике MMSE, внимание исследовалось по пробе Шульте. Влияние препарата на эмоциональную сферу пациентов определяли по изменению тревожности (шкала Спилбергера), а также депрессии (опросник Бека).

По суммарному баллу MMSE достоверных изменений в выраженности когнитивных нарушений, а также различий между пациентами сравниваемых групп не было выявлено. Вместе с тем было отмечено положительное влияние терапии Мексидолом® на кратковременную память в виде статистически значимого улучшения результатов субтеста MMSE «память» на 30-й день исследования ($p < 0,01$), в том числе и по сравнению с контрольной группой. Положительное влияние препарата было зафиксировано и в отношении способности к концентрации и поддержанию внимания, скорости образования ассоциаций и речевой продукции. У пациентов, принимавших Мексидол®, значительно улучшились показатели беглости речи и концентрации внимания на 30-й день лечения.

Исследователи установили, что препарат оказывает наиболее выраженное действие на эмоциональные (в первую очередь астенические и тревожные) нарушения. Более медленно на фоне терапии Мексидолом® регрессировали вестибуло-атактические и когнитивные (мнестические и нейродинамические) расстройства.

Было показано, что Мексидол® вызывает выраженные и умеренные улучшения (эффективность 3,2±0,5 балла). Препарат имеет высокую безопасность, побочных явлений и случаев непереносимости выявлено не было.

Авторами был сделан вывод, что Мексидол® представляет собой эффективный препарат для терапии хронических форм цереброваскулярных заболеваний, особенно у лиц пожилого возраста.

3. В исследовании, проведенном Е.И. Чукановой с соавт. (2015), было рандомизировано 75 пациентов с ХИМ. Помимо АГ и атеросклероза сосудов головного мозга, у 20 пациентов регистрировались гемодинамически значимые стенозы магистральных и интракраниальных артерий головы.

Группу исследования составили 45 больных, у которых, помимо базисной терапии, применялся Мексидол® по 500 мг внутривенно капельно 1 раз/сут в течение 14 дней с последующим пероральным приемом по 500 мг (2 таб. «форте» 2 раза/сут) в течение 60 дней. Составившие контрольную группу 30 пациентов получали только базисную терапию.

Оценку психического статуса и когнитивных нарушений в динамике проводили до начала терапии (1-й визит), на 14-й (2-й визит) и 74-й (3-й визит) день терапии с помощью шкалы MMSE. Эмоциональная сфера оценивалась с помощью шкалы депрессии Бека.

Статистически достоверное положительное влияние Мексидола® на значения MMSE было отмечено на 3-м визите в основной группе ($p < 0,05$). Среднее значение увеличилось на 3,5 балла от 24,8±0,9 на 1-м визите (начало лечения) до 28,3±0,9 на 3-м визите; в группе сравнения аналогичные показатели составили 25,1±1,1 (1-й визит) и 25,6±0,8 (3-й визит).

Мексидол® оказывал положительное влияние на степень депрессии по шкале Бека. При сравнении результатов тестирования на 1-е сутки наблюдения и в конце исследования отмечались различия выраженности проявлений депрессии на 15,3 балла (относительный процент улучшения – 68,7%), по сравнению с группой сравнения – 3,1 (относительный процент улучшения – 16,9%).

Исследователи также отмечают, что достоверная положительная динамика на фоне лечения Мексидолом® сопровождалась развитием минимального количества побочных эффектов. У 1 (2,2%) пациента на фоне лечения было зафиксировано появление дискомфорта в эпигастральной области с тошнотой, и у 1 (2,2%) больного – развитие легкой аллергической реакции в виде кожных высыпаний. Данные нежелательные явления быстро регрессировали на фоне приема антигистаминных препаратов.

Авторами был сделан вывод, что Мексидол® можно считать эффективным и безопасным препаратом, достоверно улучшающим качество жизни пациентов с ХИМ на фоне АГ, атеросклероза и стеноза артерий головного мозга.

4. В другое клиническое исследование, проведенное Л.В. Юркиной (2013), были включены 45 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 2 стадии гипертонического, атеросклеротического и смешанного генеза. Больным был назначен Мексидол® в суточной дозировке 250 мг внутривенно в течение 10 дней, с последующим переходом на пероральную форму приема препарата по 125 мг 2 раза/сут в продолжение 6 нед.

Когнитивные функции, в частности, кратковременная память больных, оценивались с помощью теста на запоминание 10 слов. Шкала депрессии Гамильтона использовалась для исследования эмоционального состояния больных.

Регистрация результатов методик проводилась до начала и в конце терапии. Субъективное состояние пациентов улучшилось, о чем свидетельствуют уменьшение количества жалоб на снижение памяти, неустойчивость настроения.

Объективно положительная динамика на фоне лечения Мексидолом® регистрировалась с помощью общепринятых методик: улучшились показатели теста на запоминание 10 слов, снизился

уровень депрессивности по шкале Гамильтона. Также исследователями выявлено улучшение ориентации, счета, беглости речи.

В ходе анализа безопасности препарата было выявлено усиление головной боли у 1 (2,2%) пациента, которая самостоятельно купировалась спустя 3 дня.

Авторы исследования пришли к заключению, что Мексидол® в комплексной терапии оказывает выраженное терапевтическое влияние на когнитивные нарушения, способствует социально-бытовой адаптации пациентов и позитивной динамике их психоэмоционального состояния.

5. В другое исследование, проведенное С.Н. Дума (2013), были включены 30 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 1–2 стадии с признаками умеренных когнитивных нарушений.

Всем пациентам к основной терапии был добавлен Мексидол® в суточной дозировке 250 мг внутримышечно в течение 15 дней с дальнейшим переходом на таблетированную форму препарата в дозировке 125 мг 3 раза/сут в продолжение 45 дней. Общая длительность курса составила 60 дней.

В структуре жалоб на момент обращения этих 30 пациентов доминировали астенические, тревожные и когнитивные симптомы нейродинамического типа. Оценку выраженности тревожных и когнитивных симптомов проводили на 1-й, 15-й и 60-й дни терапии с использованием таблицы Шульте, шкалы депрессии Гамильтона, шкалы Векслера, шкалы CGI-I.

В начале исследования по скорости заполнения таблиц Шульте с заданием не справились 100% пациентов. После терапии на 60-й день обработка результатов показала положительную, но статистически незначимую динамику. Анализ результатов по методике Векслера продемонстрировал, что в начале исследования не укладывались в нужный норматив времени выполнения теста 73,3% пациентов, на 60-й день исследования – 63,1%.

Эффективность лечения оценивалась с использованием шкал глобального клинического воздействия–улучшения (CGI-I) после лечения по оценке субъективного мнения врача-исследователя и пациента (*табл.*).

Также исследователи выявили статистически достоверный регресс тревожных расстройств на фоне терапии Мексидолом®.

В исследовании был зарегистрирован 1 случай незначительного побочного эффекта на начало терапии: 1 пациентка отметила тошноту и легкое головокружение при первых инъекциях.

Таким образом, на основании результатов исследования авторами выявлено незначительное положительное влияние (без статистически значимой динамики) препарата Мексидол® на когнитивную симптоматику нейродинамического типа, что объясняется исследователями краткосрочностью исследования.

6. В исследовании, проведенном И.М. Кадиным (2006), было обследовано 30 больных с последствиями перенесенного ОНМК на фоне атеросклеротической и гипертонической энцефалопатии. У 7 пациентов сопутствующим заболеванием был сахарный диабет 2 типа.

Всем пациентам был назначен Мексидол® по 200 мг/сут внутривенно капельно в течение 10 дней, далее по 100 мг/сут внутримышечно еще 10 дней, затем перорально по 125 мг 3 раза/сут в продолжение 30 дней.

Клиническая эффективность Мексидола® в отношении когнитивных нарушений оценивалась при помощи теста на запоминание 10 слов, эмоциональная сфера исследовалась с использованием шкалы Гамильтона.

Отмечалась положительная динамика мнестических нарушений: результаты теста на запоминание 10 слов возросли с 69,70±3,71 перед началом лечения до 74,80±4,25 баллов после курса терапии Мексидолом®. Уровень депрессивности по шкале Гамильтона снизился с 18,71±1,57 до 14,81±1,03 баллов.

Таблица. Оценка результатов комплексного лечения с включением препарата Мексидол® у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией по шкале глобального клинического воздействия CGI-I (Дума С.Н., 2013)

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ	ЧИСЛО БОЛЬНЫХ С СООТВЕТСТВУЮЩИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ, ПО МНЕНИЮ ВРАЧА-ИССЛЕДОВАТЕЛЯ, %	ЧИСЛО БОЛЬНЫХ С СООТВЕТСТВУЮЩИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОПРОСА САМИХ ПАЦИЕНТОВ, %
Очень хорошее улучшение	36,7	20
Хорошее улучшение	43,3	53,3
Минимальное улучшение	20	26,7
Нет изменений	0	0
Минимальные ухудшения	0	0

В ходе испытания были выявлены побочные эффекты препарата у больных, перенесших инсульт. В первые 2–3 дня терапии Мексидолом® 30% пациентов отмечали слабость, сонливость. 1 пациент (3,3%) испытывал сильную тошноту, сухость во рту, из-за чего препарат был отменен. У 1 пациента (3,3%) усилилось головокружение, которое самостоятельно купировалось спустя 3 дня.

Авторы исследования сделали заключение о выраженном терапевтическом влиянии Мексидола® на когнитивные нарушения у больных, перенесших инсульт, положительном влиянии на социально-трудовую адаптацию больных и их психоэмоциональное состояние.

7. В исследовании, проведенном С.Н. Янишевским (2006), было рандомизировано 142 пациента с дисциркуляторной энцефалопатией и стенозом магистральных артерий головы и шеи. Группу исследования составили 72 пациента, получавшие в дополнение к основной терапии Мексидолом® в суточной дозировке 200 мг внутривенно в течение 7 дней, с последующим переходом на прием пероральной формы препарата по 500 мг/сут в течение 7 нед.

Для регистрации снижения когнитивных функций использовалась шкала MMSE, для оценки эмоционального состояния больных – шкала депрессии Гамильтона. Состояние пациентов оценивалось до начала терапии, через 30 и 60 дней терапии.

Исследователями было установлено, что в сфере когнитивных и эмоциональных расстройств наблюдалось снижение раздражительности и повышение работоспособности. У пациентов, принимавших Мексидол®, достоверно проявлялись улучшение памяти и концентрации внимания. По методике MMSE наблюдалась тенденция к увеличению суммарного балла с 24,20±1,36 до 27,00±1,23 спустя 2 мес терапии. Суммарный балл в контрольной группе также повысился, составив в итоге 26,00±1,56.

Уровень депрессии по шкале Гамильтона снизился с 13,12±3,90 до 8,56±2,60 к концу терапии.

Таким образом, положительная динамика на фоне терапии Мексидолом® дала возможность авторам исследования сделать вывод, что препарат целесообразно назначать пациентам с хронической недостаточностью мозгового кровообращения в составе комплексной терапии. Авторы рекомендуют проводить лечение Мексидолом® не менее 2 мес с возможностью повторения курса терапии.

СУММАРНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В общей сложности в представленные исследования было включено 470 обследованных пациентов, из них 350 получали комбинацию базисной терапии и препарата Мексидол®. 1 пациент не завершил терапию по причине возникновения нежелательных явлений. Такое количество больных позволяет судить о достоверной эффективности препарата в отношении терапии когнитивных нарушений. Выборка пациентов во всех представленных исследованиях была однородной по демографическим и социально-культурным параметрам.

Результаты исследований продемонстрировали, что включение в основную терапию Мексидола® позволяет добиться более выраженной эффективности терапии когнитивных нарушений, чем изолированная терапия основного заболевания.

В нескольких исследованиях авторы рекомендовали применение Мексидола® при всех уровнях когнитивных нарушений, поскольку положительный клинический эффект препарата был выражен не только при легких, но и умеренных когнитивных нарушениях.

Также данные проанализированных исследований подтверждают клиническую безопасность Мексидола®, успешно применяемого в лечебной практике в течение 20 лет. Выявленные побочные эффекты минимальны, единичные нежелательные реакции могут быть обусловлены индивидуальной реакцией на препарат или комбинацию с препаратами базисной терапии. В целом Мексидол® характеризовался хорошей переносимостью, не было выявлено ни одного случая ухудшения когнитивных функций на фоне терапии. Ряд исследователей рекомендовали его как возможный препарат выбора для лечения когнитивных нарушений сосудистой этиологии у пожилых пациентов.

Полученные в исследованиях результаты продемонстрировали, что Мексидол® служит эффективным препаратом для терапии когнитивных нарушений независимо от этиологии сосудистого расстройства. Доказана успешность его применения у больных с органическими расстройствами атеросклеротического, гипертонического генеза, у больных с сахарным диабетом 2 типа, последствиями ОНМК. Также у некоторых авторов встречается вывод об эффективности Мексидола® при когнитивных нарушениях у пациентов с болезнью Паркинсона.

В одном из исследований приводятся сведения об отсутствии существенной положительной динамики когнитивных нарушений, которые авторы объясняют краткосрочностью исследования. Это позволяет сделать вывод о необходимости проведения более длительных и масштабных исследований эффективности препарата.

Таким образом, в результате проведенного анализа ряда исследований находит подтверждение гипотеза об универсальной эффективности препарата Мексидол® у пациентов с когнитивными расстройствами сосудистого генеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Мексидол® обладает доказанной терапевтической эффективностью в отношении когнитивных нарушений независимо от этиологии сосудистого расстройства.
2. Ноотропный эффект Мексидола® реализуется в отношении мнестических расстройств, в особенности функций кратковременной памяти, что достоверно подтверждено результатами методик.
3. На фоне терапии Мексидолом® происходит выраженный регресс тревожных и астенических расстройств.
4. На фоне применения Мексидола® существенно улучшается качество жизни, социально-бытовая адаптация и психоэмоциональное состояние пациентов с сосудистыми расстройствами.
5. Мексидол® клинически безопасен и может применяться у лиц пожилого возраста для терапии как легких, так и умеренных когнитивных нарушений.
6. Выявлены единичные нежелательные эффекты, чаще в начале терапии Мексидолом®, такие как усиление головной боли, головокружение, тошнота, слабость, сонливость и легкие аллергические реакции, предположительно обусловленные индивидуальной реакцией на препарат или комбинацию препаратов.
7. Существует необходимость проведения более длительных и масштабных исследований эффективности Мексидола®, поскольку некоторые авторы отмечают отсутствие существенной положительной динамики на фоне терапии препаратом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абраменко Ю.В. Оценка клинической эффективности, вазоактивного и метаболического эффектов мексидола у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. № 11. С. 35–41.
2. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Актуальные вопросы терапии цереброваскулярной патологии. Сборник статей, вып. 2. М., 2014. С. 8–12.
3. Гашилова Ф.Ф. Опыт применения препарата Мексидол для лечения когнитивных расстройств у больных с цереброваскулярными заболеваниями головного мозга и болезнью Паркинсона. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Прил. 1. С. 17–21.
4. Дроздова Т.В., Фитьмова О.А., Фитьмова А.А. Роль Мексидола в терапии умеренных когнитивных расстройств в рамках проявления хронической недостаточности мозгового кровообращения. Фарматека. 2012. № 14. С. 97–103.
5. Дронов С.Н. Фармакология Мексидола и его применение в психоневрологической практике. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2015. № 3–1. С. 328–335.
6. Дума С.Н. Возможности антиоксидантной терапии при астении и когнитивном дефиците у пожилых пациентов с хронической ишемией мозга. Терапевтический архив. 2013. № 12. С. 100–105.
7. Кадин И.М. Применение препарата Мексидол для лечения больных, перенесших инсульт. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Прил. 1. С. 28–31.
8. Коротков А.Г. Применение препарата Мексидол в комплексном лечении больных фармакорезистентной парциальной эпилепсией. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Прил. 1. С. 34–36.
9. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: Медпресс-информ, 2010. С. 256.
10. Левин О.С., Голубева Л.В. Когнитивные расстройства. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты. Concilium Medicum. 2006. № 2. С. 106–112.
11. Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танашян М.М., Суслина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Нервные болезни. 2006. № 1. С. 33–36.
12. Хабиров Ф.А. Хайбуллин Т.И., Бабичева Н.Н. Клинико-нейрофизиологическая оценка эффективности применения мексидола в лечении тревожных расстройств у больных рассеянным склерозом и хронической ишемией головного мозга. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Прил. 1. С. 6–9.
13. 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. № 2. С. 71–74.

14. Шетекаури С.А. Современные возможности антиоксидантной терапии и опыт лечения Мексидолом больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Прил. 1. С. 156.
15. Юркина Л.В. Опыт применения препарата мексидол при дисциркуляторной энцефалопатии. Фарматека. 2013. № 13. С. 105–107.
16. Янишевский С.Н. Опыт применения препарата мексидол в лечении хронической недостаточности мозгового кровообращения у пациентов со стенозирующе-окклюзирующим поражением магистральных брахицефальных сосудов. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Прил. 1. С. 159–163.
17. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные расстройства в пожилом возрасте. Неврологический журнал. 2004. № 1. С. 4–8

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ИММУНОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® (ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТ) В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА ГОЛОВНОГО МОЗГА

Н.В. ЩУКОВСКИЙ, К.Н. ШЛЯПНИКОВА, И.И. ШОЛОМОВ
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Цель работы – комплексное изучение функциональной активности клеток лимфоидного ряда и оценка иммунотропного действия препарата Мексидол® у пациентов с инфарктом головного мозга в остром периоде.

Материал и методы. Проведено исследование 50 больных с клинически и инструментально подтвержденным диагнозом «инфаркт головного мозга» в остром периоде. Сформировано две группы пациентов, сопоставимых по полу и возрасту. Основная группа получала базисную терапию при инфаркте головного мозга. Группа сравнения в дополнение к лечению получала Мексидол® в течение 10 дней. Группу контроля составило 30 здоровых доноров. Исследовали содержание РНК в лимфоцитах периферической крови в динамике, проводилась оценка нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (НЛИ), изучали содержание иммуноглобулинов сыворотки крови пациентов с ИГМ в остром периоде.

Результаты. Выявлено достоверно значимое снижение НЛИ ($p < 0,05$) и содержания РНК в лимфоцитах периферической крови на 10-е сутки исследования у пациентов группы сравнения в сравнении с основной группой ($p < 0,01$).

Заключение. Применение внутривенной формы препарата Мексидол® у больных с диагнозом «инфаркт головного мозга» в остром периоде уменьшает степень неврологического дефицита, что способствует более благоприятному течению заболевания. Установлено достоверно значимое снижение НЛИ, содержания РНК в лимфоцитах периферической крови на фоне применения препарата, что подтверждает наличие у него иммунотропного механизма действия.

Ключевые слова: инфаркт головного мозга, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, лимфоциты, РНК, Мексидол®.

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются одной из наиболее важных медико-социальных проблем. В настоящее время инсульт – одна из самых распространенных причин инвалидизации и смертности во всем мире. В последнее время наблюдается значительное увеличение распространенности ишемического инсульта у лиц трудоспособного возраста (до 65 лет).

Актуальность этой проблемы обусловлена еще и тем, что существует тесное взаимодействие иммунной и нервной систем и его влияние на течение и исход цереброваскулярных заболеваний. Недавние клинические и экспериментальные исследования выявили сложную и многогранную роль иммунной системы в патофизиологических изменениях, которые происходят во время и после острого инсульта. Церебральная ишемия активирует сенсорный компонент врожденной иммунной системы, представленный Toll-подобными рецепторами, и эффекторы, такие как лектиновый путь активации комплемента и врожденные иммунные клетки, что приводит к усилению воспалительного каскада. Активация адаптивной иммунной системы посредством популяций лимфоцитов, включая Т- и В-клетки, регуляторные Т-клетки и γδТ-клетки, в ответ на инсульт может приводить к повреждающим антигенспецифическим аутореактивным ответам. При остром инсульте наблюдается увеличение частоты инфекций, что может быть связано с активизацией каскада обратной связи между

ЦНС и периферическими иммунными органами, которые, как считается, играют роль в индуцированной инсультом иммунодепрессии.

Есть данные, что клетки лимфоидного ряда принимают непосредственное участие в усилении проницаемости гематоэнцефалического барьера и деструкции ткани мозга при церебральной ишемии. Повышение функциональной активности Т-клеток, в частности повышение содержания РНК, отмечается в первые минуты инфаркта головного мозга. Снижение резистентности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) создает условия для выхода нейроспецифических белков в кровоток и стимуляции аутоиммунного ответа на забарьерные антигены. Проникновение нейроспецифических антител через поврежденный ГЭБ может повлечь за собой развитие аутоиммунного поражения в отдаленном периоде, усугубляющего биохимические и структурные изменения, обусловленные ишемией.

Лабораторная диагностика острой церебральной ишемии сложна потому, что возникающие нарушения в головном мозге часто не сопровождаются изменениями показателей, регистрируемых рутинными клинико-лабораторными методами исследования, и в первую очередь это касается показателей периферической крови.

В связи с этим перспективным представляется исследование функционального состояния иммунокомпетентных клеток, находящихся в биологических жидкостях (кровь, ликвор), с использованием автоматизированного метода цитологического анализа проточной цитофлуориметрии в целях разработки новых подходов к диагностике, прогнозированию и дифференцированной патогенетической терапии больных с различными формами патологии ЦНС, и в первую очередь с ОНМК.

Целью нашей работы стало комплексное изучение функциональной активности клеток лимфоидного ряда и оценка иммунотропного действия препарата Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат) у пациентов с инфарктом головного мозга в остром периоде.

МАТЕРИА Л И МЕТОДЫ

В исследование были включены 50 больных (22 мужчины и 28 женщин) в возрасте 43–86 лет (средний возраст 71±6 лет) с клинически и инструментально подтвержденным диагнозом «инфаркт головного мозга» в остром периоде. Группу контроля составили 30 здоровых доноров. В исследование включались пациенты с впервые развившимся инфарктом головного мозга, поступившие в первые 24 ч от начала заболевания. Критериям исключения выступали наличие в анамнезе онкологической патологии, аутоиммунных заболеваний, нейроинфекций, черепно-мозговых травм, сахарного диабета, почечной недостаточности, инфекционных гепатитов, аллергических реакций на лекарственные средства.

Пациенты методом случайного распределения были разделены на две группы, сопоставимые по полу и возрасту. Основная группа в составе 24 пациентов получала терапию в соответствии с установленными стандартами при инфаркте головного мозга. Группа сравнения (26 пациентов) в дополнение к лечению получала Мексидол® в дозе 5% (250 мг) по 5,0 мл раствора внутривенно (струйно) в течение 10 дней. Все обследованные больные находились на стационарном лечении в неврологическом отделении Саратовской ГКБ № 9.

Оценка выраженности неврологического дефицита проводилась по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS). Расчет нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (НЛИ) осуществлялся по В.М. Угрюмову (1978) на основании результатов общего анализа крови, проводившегося при поступлении в приемном отделении, а также на 5-е и 10-е сутки от момента госпитализации.

Исследование уровня иммуноглобулинов (Ig) классов A, M, G в сыворотке крови проводилось при поступлении методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини (1965). Лимфоциты выделяли общепринятым методом путем центрифугирования в градиенте плотности 1,077 г/мл с применением Lymphocyte Separation Medium (Flow Laboratories, Великобритания). Исследование проводили при поступлении и на 10-е сутки с момента заболевания. Содержание РНК в живых лимфоцитах крови изучали с помощью цитохимического метода, основанного на взаимодействии молекулы РНК с интеркалирующим красителем акридиновым оранжевым (АО). Интенсивность красной флуоресценции комплексов РНК-АО (в области >600 нм) отражает содержание РНК в клетке. Суправитальную окраску РНК популяции лимфоцитов акридиновым оранжевым (SIGMA, Германия) проводили по методу F. Traganos et al. (1972–1974). Измерения проводили на проточном цитометре ICP-22 PHYWE (Германия), оснащенном 2048-канальным амплитудным анализатором импульсов Orto Instruments (USA) модели 2102 для автоматической сортировки клеток и построения гистограмм. В каждом образце анализировалось не менее 30 000 клеток. Исследование проводили при поступлении и на 10-е сутки с момента заболевания.

Все исследования проводились с письменного согласия больных или их представителей в соответствии с требованиями по этике медико-биологических исследований.

Результаты исследования подвергались статистической обработке. Применялся непараметрический метод – сопоставление двух независимых

групп по количественному признаку (U-критерий Манна–Уитни).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке степени неврологического дефицита в основной группе показатель NIHSS при поступлении в 1-е сутки составил 7,7±0,8 баллов, на 5-е сутки – 7,6±1,2, на 10-е сутки – 7,4±0,05. В группе сравнения, получавшей Мексидол®, показатель NIHSS при поступлении был 7,8±1,3 баллов, на 5-е сутки – 6,2±1,2, на 10-е сутки – 5±0,9. На *рис. 1* представлена динамика выраженности неврологических нарушений в исследуемых группах согласно шкале NIHSS. Отмечено статистически значимое снижение выраженности неврологического дефицита в группе сравнения на 10-е сутки в сравнении с основной группой ($p < 0,05$).

В основной группе при поступлении НЛИ был равен 3,5±0,4, на 5-е сутки отмечалось его повышение до 4,4±0,5, а на 10-е сутки – до 4,9±0,6. НЛИ в группе сравнения при поступлении составлял 4,1±1,2, на 5-е сутки – 2,8±0,4; на 10-е сутки отмечалось снижение показателя до 2,2±0,37 ($p < 0,05$). Динамика изменения НЛИ представлена на *рис. 2*.

При исследовании содержания РНК в популяции лимфоцитов периферической крови у всех пациентов с инфарктом головного мозга в остром периоде при поступлении отмечалось достоверно значимое ($p \leqslant 0,01$) увеличение процента клеток с высоким содержанием РНК до 89,77±2,59% (более чем в 27 раз выше по сравнению с контролем). На фоне лечения на 10-е стуки в обеих группах пациентов с инфарктом головного мозга выявлено снижение уровня клеток с высоким содержанием РНК. Процент таких клеток на 10-е сутки в основной группе составил 58,87±1,76%, в группе сравнения – 28,43±5,36%. Динамика процентного содержания клеток с высоким уровнем РНК представлена на *рис. 3*.

При анализе показателей сывороточных иммуноглобулинов достоверных изменений в исследуемых группах при поступлении не было выявлено (*табл.*).

Полученные данные полностью согласуются с позицией зарубежных исследователей, выявивших важную роль участия клеток лимфоидного ряда периферической крови в генезе нейровоспалительного процесса в остром периоде инфаркта головного мозга. Проведенное исследование демонстрирует динамику НЛИ, процентного содержания лимфоцитов периферической крови с высоким уровнем РНК и неврологического дефицита в зависимости от проводимой терапии. Ряд исследователей также рассматривают НЛИ в качестве прогностического критерия исхода у пациентов с инсультом и предлагают использо-

Рис. 1. Динамика выраженности неврологических нарушений в исследуемых группах по шкале NIHSS

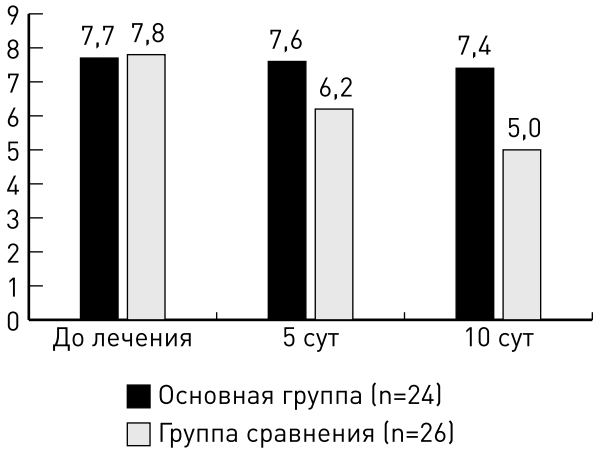


Рис. 2. Динамика изменения нейтрофильно-лимфоцитарного индекса в исследуемых группах

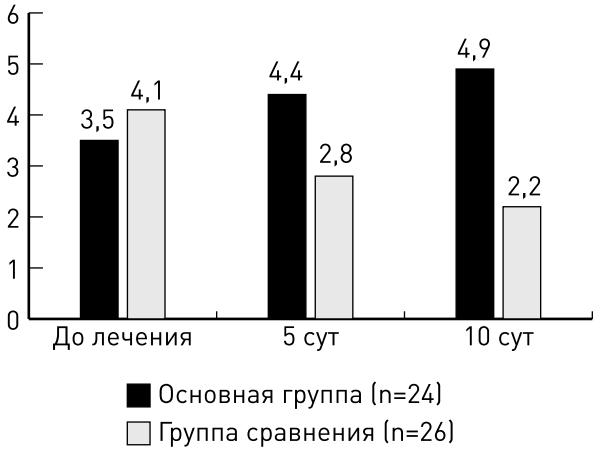


Рис. 3. Процентное содержание клеток с высоким уровнем РНК в популяции лимфоцитов периферической крови

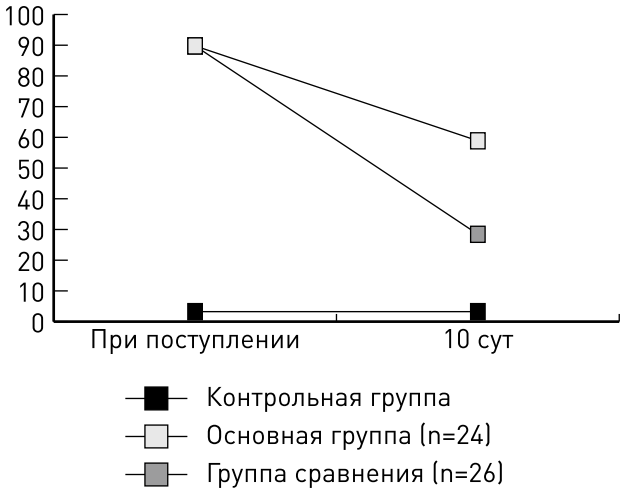


Таблица. Показатели IgA, IgG, IgM в сыворотке крови у больных инфарктом головного мозга в остром периоде

ГРУППЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	IGA, МГ/МЛ	IGM, МГ/МЛ	IGG, МГ/МЛ
Основная группа (24 пациента с инфарктом мозга, стандартная терапия)	2,14±0,19	1,3±0,08	13,85±0,46
Группа сравнения (26 пациентов с инфарктом мозга, стандартная терапия + Мексидол®)	2,15±0,18	1,32±0,11	13,56±0,58
Контрольная группа (30 здоровых доноров)	2,3±0,13	1,4±0,13	12,82±0,2

вать его как критерий прогнозирования госпитальной летальности при инсульте.

При анализе показателей сывороточных Ig достоверных изменений в крови больных с инфарктом головного мозга не было выявлено, что свидетельствует об отсутствии четко сформировавшегося очага аутоагресии у больных в остром периоде церебральной ишемии. Полученные данные полностью согласуются с последними данными зарубежных исследователей о поздней инфильтрации В-клетками и незначительной роли их в остром воспалительном процессе при инфаркте головного мозга.

Отдельного внимания заслуживает динамика процентного содержания РНК в популяции лимфоцитов. Проведенное исследование демонстрирует четкую взаимосвязь этого показателя с клинической картиной заболевания. В исследовании проводилось определение процентного содержания лимфоцитов с высоким содержанием РНК без учета типов РНК. В последнее десятилетие появилось большое количество работ о неоднозначной роли некодирующих РНК в генезе острого нейровоспалительного процесса при церебральной ишемии. Рассматривавшиеся как «мусорный» материал в начале эпохи генома, некодирующие РНК в настоящее время привлекают все больше внимания исследователей после обнаружения их уникальной роли в регуляции экспрессии генов. Учитывая высокую активность исследований, направленных на выяснение роли некодирующих РНК в различных патологических процессах, появление алгоритмов лечения церебральной ишемии на основе некодирующих РНК всего лишь вопрос времени.

Комплексное исследование маркеров иммунологической реакции потенциально может повысить их предиктивную ценность и послужить основой для разработки новых подходов в схеме диагностики, прогнозирования и проведения дифференцированной патогенетической терапии больных инфарктом головного мозга.

Достоверно значимое изменение выше перечисленных иммунологических параметров в сочетании с положительной динамикой неврологического дефицита пациентов в группе сравнения подтверждает модулирующее влияние препарата Мексидол® на острый нейровоспалительный процесс при инфаркте головного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение внутривенной формы препарата Мексидол® у больных с диагнозом «инфаркт головного мозга» в остром периоде уменьшает степень неврологического дефицита, что способствует более благоприятному течению заболевания. Установлено достоверно значимое снижение НЛИ, содержания РНК в лимфоцитах периферической крови на фоне применения препарата, что подтверждает наличие у него иммунотропного механизма действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р. и соавт. Церебральный инсульт. Consilium medicum. 2014. Т. 16. № 12. С. 13–17.
2. Калинина Е.П. Оценка иммунотропного действия антиоксидантного препарата мексидол при лечении больных хронической обструктивной болезнью легких. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Приложение 1. С. 119–123.
3. Козинец Г.И., Погорелов В.М., Шмаров Д.А., Боев С.Ф., Сазонов В.В. Клетки крови – современные технологии их анализа. М., Триада-фарм, 2002. 200 с.
4. Харченко Е.П., Клименко М.Н. Пластичность и регенерация мозга. Неврологический журнал. 2006. Т. 11. № 6. С. 37–46.
5. Becker K.J., Kalil A.J., Tanzi P. et al. Autoimmune responses to the brain after stroke are associated with worse outcome. Stroke. 2011; 42(10): 2763–69.

6. Vanessa H. Brait, Thiruma V. Arumugam, Grant R., Drummond et al. Importance of T-lymphocytes in brain injury, immunodeficiency, and recovery after cerebral ischemia. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2012; 32: 598–611.
7. Kristian P. Doyle, Lisa N. Quach, Montse Sole et al. B-lymphocyte-mediated delayed cognitive impairment following stroke. The Journal of Neuroscience. 2015; 35(5): 2133–45.
8. Easton A.S. Regulation of permeability across the bloodbrain barrier. Adv. Exp. Med. Biol. 2012; 763: 1–19.
9. Gökhan S., Özhasenekler A., Mansur Durgun H. et al. Neutrophil lymphocyte ratios in stroke subtypes and transient ischemic attack. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2013; 17(5): 653–57.
10. Prameet Kaur, Fujia Liu, Jun Rong Tan et al. Non-coding RNAs as potential neuroprotectants against ischemic brain injury. Brain Sciences. 2013; 3: 360–95.
11. Schuhmann M.K., Langhauser F., Kraft P. et al. B cells do not have a major pathophysiologic role in acute ischemic stroke in mice. Journal of Neuroinflammation. 2017. 14:112. https://doi.org/10.1186/s12974-017-0890-x
12. Seyed Esmaeil Khoshnam, William Winlow, Yaghoob Farbood et al. Emerging roles of microRNAs in ischemic stroke: as possible therapeutic agents. Journal of Stroke. 2017; 19(2): 166–87.
13. Frank R. Sharp, Glen C. Jickling, Boryana Stamova et al. Molecular markers and mechanisms of stroke: RNA studies of blood in animals and humans. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2011; 31: 1513–31.
14. Frank R. Sharp, Glen C. Jickling, Boryana Stamova et al. RNA expression profiles from blood for the diagnosis of stroke and its causes. J Child Neurol. 2011; 26(9): 1131–36.
15. Tuttolomondo A., Di Sciacca R., Di Raimondo D. et al. Inflammation as a therapeutic target in acute ischemic stroke treatment. Curr. Top. Med. Chem. 2009; 9(14): 1240–60.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЦНС НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

А.Ю. ЮРИН
ГБУЗ Самарской области «Тольяттинская городская клиническая больница № 5»

Цель исследования – изучение эффективности включения препарата Мексидол® в комплексную терапию ВИЧ-инфицированных пациентов с признаками тяжелых поражений ЦНС.

Материал и методы. В группу исследования было включено 32 пациента среднего возраста 33,7 лет, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии инфекционного стационара, с диагнозом «ВИЧ 4 Б–В-стадия вторичных инфекционных заболеваний, прогрессирование без АРВТ, вторичный менингоэнцефалит, отек головного мозга», у которых в комплексной терапии применялся препарат Мексидол®. Контрольная группа была выбрана ретроспективно по данным медицинской документации. Уровень сознания по шкале комы Глазго при поступлении в стационар составлял 8–12 баллов. В критерии сравнения были включены длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), госпитализации в стационаре, восстановления сознания до уровня 14 баллов по шкале комы Глазго.

Результаты. На фоне лечения Мексидолом® у больных быстрее происходило восстановление интегративной способности головного мозга. Показатели по шкале комы Глазго улучшались в основной группе с 3–5 сут, уровень умеренного оглушения был достигнут в среднем к 7-м суткам лечения, что было выше аналогичных показателей в контрольной группе. Срок госпитализации в палате реанимации и интенсивной терапии сокращался на 30%. При переводе в профильное отделение продолжалась терапия препаратом Мексидол® в пероральной форме. Общая длительность госпитализации также сократилась с 28 до 20 койко-дней. Применение Мексидола® не сопровождалось снижением двигательной активности больных на фоне устранения продуктивной психической симптоматики.

Заключение. Включение Мексидола® в комплексную интенсивную терапию больных с инфекционным поражением ЦНС на фоне ВИЧ-инфекции способствует эффективному сокращению длительности восстановления сознания, эффективной профилактике вторичных повреждений головного мозга, ускоренному восстановлению его интегративной способности. Клинически это проявляется в более быстром устранении неврологического дефицита, сокращении длительности госпитализации в стационаре и пребывания в палатах реанимации и интенсивной терапии.

Ключевые слова: ВИЧ, вторичный менингоэнцефалит, Мексидол®.

Распространение ВИЧ-инфекции в России приобрело масштабы эпидемии и, как любой динамический процесс, в течение последних лет претерпело определенные изменения. Способность вируса к передаче при гетеросексуальных контактах предопределила возможность инфицирования большого числа людей, не относящихся к потребителям инъекционных наркотиков, что приводит к вовлечению в эпидемию и инвалидизации все большего количества людей, находящихся в активном работоспособном возрасте.

Проблема поражения ЦНС ВИЧ-инфекцией в России стала актуальной в течение последнего десятилетия. Способность вируса различными путями проникать в ЦНС и взаимодействовать с CD4 клетками (микроглией, астроцитами и олигодендроцитами) определяет первичные ВИЧ, обусловленные поражением головного мозга, а развитие иммунодефицита – вторичные ВИЧ вследствие возникновения оппортунистических инфекций (токсоплазмоз, криптококкоз, цитомегаловирусная инфекция и многие другие).

В последние годы отмечается постоянный рост количества больных ВИЧ-инфекцией, нуждающихся в стационарном лечении. Растет и доля пациентов, поступающих в стационар на поздних

стадиях ВИЧ-инфекции (23% в 2003 г. и 40,6% в 2009 г.), а также число больных с поражением ЦНС, ежегодное количество которых за период наблюдения увеличилось в 3 раза.

По частоте поражения органов и систем при ВИЧ-инфекции нервная система стоит на втором месте после иммунной. Клинические проявления поражений нервной системы встречаются на различных стадиях заболевания. К особенностям курации пациентов с инфекционными поражениями ЦНС на фоне ВИЧ-инфекции относятся отсутствие патогномоничных симптомов, необходимость дорогостоящих инструментальных и лабораторных методов обследования для верификации неврологической патологии и этиологической расшифровки, неэффективность стандартной этиотропной терапии, потребность в интенсивной терапии и реанимации, тяжелые последствия органического повреждения головного мозга. Прогноз при неврологических проявлениях СПИДа, как правило, неблагоприятный. Пока неизвестны случаи излечения от ВИЧ-инфекции. Поражение ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов – одна из ведущих причин летальности.

Отдельную проблему курации пациентов с поражением ЦНС на фоне ВИЧ-инфекциии составляет неврологическая реабилитация и их социальная адаптация. Оптимизация лечебного процесса, эффективная рациональная фармакотерапия и ранняя реабилитация пациентов также не теряют своей актуальности в современных условиях.

Выделяют две группы неврологических проявлений, связанных с ВИЧ-инфекцией. Первая группа – следствие непосредственного поражения ЦНС и периферической нервной системы ретровирусом. Вторая группа включает патологические состояния, являющиеся следствием иммунодефицита. Это оппортунистические (вторичные или параллельные) инфекции с поражением нервной системы, саркома Капоши и первичные лимфомы с локализацией в ЦНС.

Среди оппортунистических инфекций наиболее часто наблюдается поражение мозга цитомегаловирусами (ЦМВ), вирусами герпеса, токсоплазмой, гистоплазмой, грибами. По данным специалистов, многие заболевания, например первичная лимфома ЦНС или криптококковый менингит, наблюдаются только у больных СПИДом. Некоторые заболевания развиваются при одновременном инфицировании мозга ВИЧ и другими инфекционными агентами: например, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия связана с одновременным воздействием ВИЧ и JC-вируса, а саркома Капоши, вероятно, возникает при одновременном воздействии на эндотелий сосудов ВИЧ и вируса Эпштейна–Барра.

По результатам многолетних наблюдений, ведущей причиной тяжелой неврологической патологии у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции служит церебральный токсоплазмоз (34,7% случаев поражения головного мозга). Ведущее место по частоте поражения ЦНС занимает туберкулезный менингоэнцефалит, регистрируемый у 16–32% пациентов, и ЦМВ-инфекция, которая обнаруживается у 12–15% стационарных больных.

После перенесенного поражения ЦНС у больных нередко остаются нарушения двигательных функций, снижение памяти, когнитивные расстройства, нарушения зрения, что приводит к стойкой инвалидизации. Более тяжелое течение с поражением нервной системы наблюдается при токсоплазменном менингоэнцефалите, неблагоприятные исходы характерны для генерализованного туберкулеза.

Одно из перспективных направлений оптимизации лечебного процесса у пациентов с поражением ЦНС – комплексная нейропротекторная и антиоксидантная терапия. В рамках такой терапии многочисленными исследованиями подтверждена высокая эффективность препарата Мексидол®.

Мексидол® – препарат с поликомпонентным, мультитаргетным (multi-targets) механизмом действия. Наличие 3-гидроксипиридина в структуре препарата обеспечивает комплекс его антиоксидантных и мембранотропных эффектов, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов, что принципиально отличает Мексидол® от других препаратов, содержащих янтарную кислоту.

Сочетание в структуре Мексидола® двух соединений с необходимыми свойствами обеспечивает его хорошую проходимость через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), высокую биодоступность и воздействие на различные мишени, следствием чего является широкий спектр эффектов препарата и высокий терапевтический потенциал.

Важным компонентом механизма действия Мексидола® является также его способность оказывать влияние на свободно-радикальные процессы, которые относятся к базисным процессам, принимающим участие в модифицирующем/повреждающем действии на клеточные структуры ЦНС и другие органы и ткани.

Благодаря своему механизму действия, Мексидол® обладает широким спектром фармакологических эффектов, реализуемых на двух уровнях – нейрональном и сосудистом. Он оказывает нейропротекторное, противогипоксическое, противоишемическое, ноотропное, вегетотропное, антистрессорное, анксиолитическое,

противосудорожное и другие действия. Под влиянием Мексидола® наблюдается улучшение мозгового кровообращения и микроциркуляции. Терапевтический эффект препарата имеет дозозависимый характер. Ингибируя процессы перекисного окисления липидов, повышая активность супероксиддисмутазы, Мексидол® уменьшает «вязкость» мембраны, увеличивает ее «текучесть», модулирует активность мембраносвязанных ферментов, рецепторных комплексов (бензодиазепиновый, ГАМК, ацетилхолиновый), что усиливает их способность связывания с лигандами, помогает сохранению структурно-функциональной организации биомембран, улучшению транспорта нейромедиаторов и синаптической передачи.

Многочисленными исследованиями установлено, что включение Мексидола® в стандартную терапию имеет целый ряд достоинств:

- достижение купирующего эффекта патологического состояния в более короткие сроки;
- возможность назначения с начальных этапов заболевания и уменьшения количества вводимых седативных средств;
- увеличение степени защиты органов-мишеней, что, в свою очередь, приводит к снижению вторичных осложнений и летальности.

Рекомендовано назначение Мексидола® в эффективных дозах длительными курсами. Большое количество исследований подтвердило безопасность использования препарата, отсутствие побочных эффектов. В связи с этим он рекомендован в комплексных программах лечения больных неврологического, кардиологического, эндокринологического и других профилей.

Целью нашего исследования стало изучение эффективности включения препарата Мексидол® в комплексную терапию ВИЧ-инфицированных пациентов с признаками тяжелых поражений ЦНС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В группу исследования было включено 32 пациента, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии инфекционного стационара с января 2014 по март 2017 г. с диагнозом «ВИЧ 4 Б–В-стадия вторичных инфекционных заболеваний, прогрессирование без АРВТ, вторичный менингоэнцефалит, отек головного мозга», у которых в комплексной терапии применялся препарат Мексидол®. Контрольная группа была выбрана ретроспективно по данным медицинской документации. Средний возраст пациентов составил 33,7 лет, 75% пациентов мужского пола, исход заболевания –улучшение, выписка на амбулаторное лечение. Уровень сознания по шкале комы Глазго при поступлении в стационар составлял 8–12 баллов. Этиологическая верификация была не полная.

В критерии сравнения были включены длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), продолжительность госпитализации в стационаре, длительность восстановления сознания до уровня 14 баллов по шкале комы Глазго.

Стандартная интенсивная терапия включала:

- нейровегетативную блокаду при ирритативных процессах;
- инотропную поддержку (стабилизация уровня системного артериального давления);
- респираторную поддержку при SpO_2 или протезирование функции внешнего дыхания при оценке по шкале комы Глазго <8 баллов;
- проведение искусственной вентиляции легких в режиме нормовентиляции;
- гидратацию в режиме возмещения физиологических потребностей;
- раннее энтеральное питание (⩾2000 ккал/сут).

Мексидол® (внутривенно капельно в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида по 150 мг/сут с интервалом 12 ч) использовали с первых суток госпитализации в отделение. Курс лечения продолжался 5–7 сут. При идентификации возбудителя проводилась соответствующая этиотропная терапия. Также применялись диуретики, антипиретики, глюкокортикоиды, противосудорожные препараты по показаниям.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На фоне лечения Мексидолом® у больных исследуемой группы быстрее происходило восстановление интегративной способности головного мозга, которое заключалось в более полном и быстром регрессе нарушений сознания и очаговой симптоматики. Показатели по шкале комы Глазго улучшались в основной группе с 3–5 сут, уровень умеренного оглушения был достигнут в среднем к 7-м суткам лечения. В контрольной группе повышение уровня сознания при оценке по шкале комы Глазго зарегистрировано с 6–7 сут, а уровня умеренного оглушения пациенты достигли только к 9–10-м суткам лечения в ОРИТ. Таким образом, госпитализации в палате реанимации и интенсивной терапии сокращалась на 30%.

При переводе в профильное отделение продолжалась терапия препаратом Мексидол® по 250 мг внутрь 2 раза в день в течение 10 дней. Общая длительность госпитализации также сократилась с 28 до 20 койко-дней.

Применение Мексидола® не сопровождалось снижением двигательной активности больных на фоне устранения продуктивной психической симптоматики, что позволяло избежать раз-

вития синдрома деафферентации, пролежней, застойной пневмонии, венозного стаза, флеботромбозов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, включение Мексидола® в комплексную интенсивную терапию больных с инфекционным поражением ЦНС на фоне ВИЧ-инфекции способствует эффективному сокращению длительности восстановления сознания, эффективной профилактике вторичных повреждений головного мозга.

Мексидол® способствует ускоренному восстановлению интегративной способности головного мозга, что клинически проявляется в более быстром устранении неврологического дефицита, сокращении длительности госпитализации в стационаре и пребывания в палатах реанимации и интенсивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Сизова Т.Д. и соавт. Особенности проявлений нейрокогнитивных расстройств у больных при ВИЧ инфекции. ВИЧ инфекция и иммуносупрессии. 2013. Т. 5. № 1. С. 76–86.
2. Беляева В.В, Шахгильдян В.И., Кравченко А.В. и соавт. Деменция как проявление цитомегаловирусного энцефалита у больных СПИДом. Журнал неврологии и психиатрии. 1999. Т. 99. № 4. С. 29–32.
3. ВИЧ-инфекция и СПИД. Под ред. В.В. Покровского. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2010. 192 с.
4. Перегудова А.Б., Шахгильдян В.И. и соавт. Структура поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией специализированного отделения инфекционной больницы. Терапевтический архив. 2010. Т. 82. № 11. С. 22–27.
5. ВИЧ-инфекция и центральная нервная система. Под ред. Н.А. Белякова, Т.Н. Трофимовой, В.В. Расохина. Медицинский тематический архив. СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2013. 122 с.
6. Ермак Т.Н., Перегудова А.Б., Груздев Б.М. Оппортунистические инфекции у ВИЧ-инфицированных: чудес не бывает. Терапевтический архив. 2006. № 11. С. 80–81.
7. Рахманова А.Г., Яковлев А.А., Дмитриева М.И. и соавт. Анализ причин смерти ВИЧ-инфицированных в 2008–2010 гг. по материалам клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, г. Санкт-Петербург. Эпидемиология и организация здравоохранения. 2012. Т. 93. № 3. С. 522–525.
8. Яковлев Н.А., Жулев Н.М., Слюсарь Т.А. Нейроспид. Неврологические расстройства при ВИЧ-инфекции/СПИДе. М.: МИА, 2005. 278 с.
9. Труханова И.Г., Кутырева Ю.Г., Лунина А.В. Неотложные состояния и скорая медицинская помощь. М., 2015. 85 с.
10. Соколова Л.П. Додементные когнитивные расстройства. Особенности нейрометаболизма и его коррекция. Под ред. В.И. Шмырева. М.: АСТ 345, 2016. 120 с.

МЕКСИДОЛ®
В КАРДИОЛОГИИ

МЕКСИДОЛ® В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ

Г.Н. ВЕРЕЩАГИНА[1], А.В.КУЗНЕЦОВ[1], И.М. МИТРОФАНОВ[1], И.С. ИРХИНА[2]
[1]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
[2]ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая больница № 25», г. Новосибирск

Цель исследования – изучить целесообразность включения препарата Мексидол® в комплекс лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) на фоне артериальной гипертензии (АГ) в сочетании с ожирением, сахарным диабетом (СД) 2 типа, депрессией и др.

Материал и методы. В открытое проспективное рандомизированное исследование продолжительностью 105 дней были включены 140 пациентов среднего возраста 68 лет с АГ и ХСН 2А, 2–3 функционального класса (ФК) по NYHA. В основную группу вошли 67 стационарных и амбулаторных пациентов обоего пола в возрасте 60–75 лет, получавшие комбинированную терапию с включением Мексидола®. Группу сравнения составили 73 стационарных и амбулаторных больных, получавшие комбинированную терапию без Мексидола®.

Результаты и заключение. Включение Мексидола® в комплекс лечения ХСН у лиц с АГ и сопутствующей патологией способствовало достоверному улучшению гемодинамики со снижением среднего гемодинамического артериального давления и сохранением фракции укорочения левого желудочка. На фоне применения отмечено высоко достоверное снижение уровня триглицеридов сыворотки крови, достоверное улучшение качества жизни по динамике показателей шкалы оценки клинического состояния (ШОКС), тесту 6-минутной ходьбы. Комплекс благоприятных сдвигов в группе лиц с ХСН на фоне АГ, СД 2 типа и депрессивных состояний свидетельствует о положительном влиянии Мексидола® на универсальный механизм ХСН – гипоксию тканей.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, Мексидол®.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) может быть исходом целого ряда заболеваний, но основной причиной ее формирования по-прежнему остается артериальная гипертензия (АГ). При этом универсальным механизмом нарушения структуры и функции органов-мишеней и тканей служит тканевая гипоксия. Без ее коррекции трудно рассчитывать на длительный успех даже самой активной терапии с включением липофильных ингибиторов АПФ, бета-блокаторов, сартанов, диуретиков. Целесообразность включения в схему лечения ХСН антигипоксантов, к которым относится препарат Мексидол®, не вызывает сомнений.

Отсутствие убедительных успехов в снижении распространенности ХСН на фоне АГ в определенной мере обусловлено тем, что у большинства больных АГ не учитывается вклад в развитие ХСН сопутствующих патологий: ожирения, сахарного диабета (СД) 2 типа, депрессии, анемии и др. Сочетанный фон развития ХСН требует индивидуального подхода, который должен начинаться с коррекции нарушений метаболизма, и в первую очередь углеводного обмена. Так, известно, что при СД 2 типа активность РАС в тканях в 1000 раз превышает ее активность в плазме.

Цель исследования – изучить целесообразность включения препарата Мексидол® в комплекс лечения АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа, депрессией и др.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В открытое проспективное рандомизированное исследование продолжительностью 105 дней были включены 140 пациентов с АГ (гипертонической болезнью) и ХСН 2А, 2–3 функционального класса (ФК) по NYHA. Средний возраст пациентов составил 68 лет.

В основную группу вошли 67 стационарных и амбулаторных пациентов (31 мужчина и 36 жен-

щин) обоего пола в возрасте 60–75 лет, получавших комбинированную терапию с включением Мексидола®. Группу сравнения составили 73 (32 мужчины и 41 женщина) стационарных и амбулаторных больных обоего пола того же возраста, получавших комбинированную терапию без Мексидола®.

Схема назначения Мексидола® была следующей: в течение первых 14 дней внутривенно инфузионно по 5 мл 1 раз/сут, затем перорально по 750 мг/сут в продолжение 3 мес. Длительность участия каждого пациента в исследовании составила 3,5 мес.

Критерии включения пациентов в исследование:

- взрослые пациенты обоего пола, возраст 60–75 лет с ХСН 2–3 ФК;
- ХСН 2–3 ФК по NYHA на фоне АГ;
- фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ⩽45%, определенная эхокардиографически до включения в исследование;
- получение пациентом до включения в исследование стандартной терапии ХСН, не менявшейся в течение 1 мес.

К критериям относились репродуктивный период у женщин, СД 1 типа и декомпенсированный СД 2 типа с диабетической нефропатией, хроническая почечная недостаточность, стеноз почечных артерий, неспособность выполнения теста 6-минутной ходьбы, выраженные нарушения сердечного ритма (синдром слабости синусового узла, предсердно-желудочковые блокады 2–3 степени), имплантация кардиовертера, нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда или коронарная реваскуляризация в течение 2 мес перед включением в исследование, гемодинамически значимый первичный порок клапанов сердца, острый миокардит, констриктивный перикардит, эндокардит, рестриктивная или гипертрофическая кардиомиопатия, планируемые оперативные вмешательства в ближайшие 12 мес, коллагенозы и аутоиммунные заболевания, злокачественные опухоли, хронический алкоголизм, психические расстройства.

Протокол обследования включал:

1. клиническое обследование: оценку анамнеза, основных физиологических показателей, сопутствующей патологии, опрос пациентов о приверженности базисной терапии, изучение клинического состояния по шкале общего клинического состояния (ШОКС) в модификации Мареева, госпитальной шкале тревоги и депрессии (ГШТД), индексу Хильдебрандта;
2. лабораторные исследования: определение содержания общего холестерина, α-холестерина, триглицеридов (ТГ), билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина (формула CKD-EPI), мочевины, электролитов, глюкозы крови, мочевой кислоты;
3. функциональные исследования: ЭКГ покоя в 12 стандартных отведениях, ЭхоКГ с определением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по Simpson, рентгенографию органов грудной клетки, тест 6-минутной ходьбы в динамике;
4. цитологические: оценку клеточной реакции органа иммунитета (нёбных миндалин) в условиях гипоксии, вызванной ХСН;
5. статистические.

ФК по тесту 6-минутной ходьбы у пациентов оценивался в течение всего исследования по следующим критериям: I класс – 550–426 м; II класс – 425–301 м; III класс – 300–151 м; IV класс – менее 150 м.

Динамику симптомов ХСН, переносимость Мексидола®, наличие побочных эффектов и качество жизни пациентов оценивали через 14 дней и 3,5 мес от начала терапии. В схемы терапии включались ингибиторы АПФ, периферические вазодилататоры, мочегонные препараты, антагонисты кальция, бета-блокаторы.

Для выбора адекватных методов количественного анализа проводилась проверка гипотезы о соответствии выборочных распределений теоретическому нормальному (Гаусса–Лапласа) распределению балльных оценок, в процессе которого сравнивались три меры центральной тенденции: средняя арифметическая (M), медиана (Me) и мода (Mo). Также проводилась оценка множественности моды (Multiple) и двух критериев проверки нормальности – критерия Колмогорова-Смирнова (K–S–p) и критерия Лиллиефорса (Lilliefors – p). Касаясь проверки гипотезы о соответствии выборочных распределений показателей теоретическому нормальному распределению, можно сделать вывод, что практически все переменные, изучавшиеся в исследовании, являются непараметрическими, что требует применения непараметрических методов для дальнейшего статистического анализа.

Из *табл. 1* видно, что основная группа и группа сравнения были сопоставимы по возрасту и антропометрическим данным.

Анализ данных семейного анамнеза и течения заболевания пациентов показал, что давность АГ в группах достоверно не различалась. При этом в обеих группах давность более 10 лет составила 84 и 88%. Отсутствие указаний на АГ в родословной составило лишь 11% в каждой группе. Частота и давность ожирения в группах достоверно не различались. В семейном анамнезе преобладает ожирение у одного из родителей, частота достигла 51–58%. Частота СД 2 типа в обеих группах достоверно не различалась, так как это заболевание было выявлено практически у каждого второго пациента. Частота давности СД 2 типа длительностью до 5–10 лет не различалась, но заболевание продолжительностью более 10 лет достоверно чаще диагностировали в основной группе. Лечение сахароснижа-

ющими препаратами в 2 раза чаще отмечено в основной группе (p <0,037). Неизбежное следствие СД 2 типа и ожирения – дислипидемия – была диагностирована у 90% в каждой группе. Психотравмирующие ситуации в течение года и прием седативных средств в обеих группах близки по частоте (p=0,23).

При оценке динамики показателей в обеих группах (*табл. 2*) найдено высокодостоверное снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в обеих группах уже на втором визите и сохранение его на заключительном этапе (p <0,0000). Число дыханий достоверно снизилось в процессе исследования в обеих группах. Соответственно индекс Хильдебрандта достоверно снизился в основной группе, но в пределах нормальных значений.

Из гемодинамических показателей обращает на себя внимание достоверное снижение диастолического АД к 3-му визиту и среднего гемодинамического АД в обеих группах уже на 2-м визите и сохранению достигнутого показателя на 3-м визите. ФВ ЛЖ осталась без существенной динамики в обеих группах. Фракция укорочения (ФУ) ЛЖ по УЗИ снизилась в обеих группах, но в группе Мексидола® она сохранилась на нижней границе нормы, в то время как в контрольной группе составила в среднем 23% (норма 25%).

Из *табл. 3* видно, что уровень гликированного гемоглобина (Hb1Ac) достоверно снизился под влиянием Мексидола®. При этом в содержании глюкозы сыворотки крови наметилась тенденция к снижению на третьем визите (p <0,072). Высоко достоверным в этой группе было снижение уровня триглицеридов с 1,9 до 1,3 ммоль/л (p <0,0002). Содержание креатинина в сыворотке крови в обеих подгруппах не претерпело существенной динамики.

Балл ШОКС достоверно снизился в обеих группах в процессе наблюдения. По тесту 6-минутной ходьбы (*табл. 4*) достоверная положительная динамика была отмечена на 2-м и 3-м визитах в обеих группах за счет увеличения числа пациентов с 1-м ФК ХСН. Достоверно снизилось число пациентов со 2-м ФК с 77 до 52% в группе Мексидола® и с 70 до 34% – в группе контроля.

Степень гипоксии (*табл. 5*) оценивали по динамике показателей лимфограммы (Кузнецов А.В., патент «Способ оценки гипоксии» RU2390019 C2 от 10.05.2010). На 1-м визите в обеих группах преобладали 2-я и 3-я степени гипоксии. На 3-м визите в основной группе достоверно уменьшилось количество пациентов со 2-й степенью гипоксии, а на 3-м визите в группе Мексидола® демонстративно (p <0,0000) снизилось число пациентов с 3-й степенью гипоксии с 32 до 1,49%. В обеих группах значительно возросло количество лиц с 1-й степенью гипоксии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ результатов свидетельствует о достоверном улучшении в основной группе исследования, получавшей Мексидол®,

Таблица 1. Исходные измеренные показатели в группах исследования

ПОКАЗАТЕЛЬ	ГРУППЫ ИССЛЕДОВАНИЯ				P MANN–WHITNEY U TEST
	БЕЗ МЕКСИДОЛА® (КОНТРОЛЬНАЯ)		ПОЛУЧАВШАЯ МЕКСИДОЛ® (ОСНОВНАЯ)		
	N	ME [PERCENTILE – 25; 75]	N	ME [PERCENTILE – 25; 75]	
Возраст	73	68,0 [65,0; 71,0]	67	69,0 [65,0; 71,0]	0,9750
Число сигарет в день	73	0,0 [0,0; 10,0]	67	0,0 [0,0; 10,0]	0,8478
Стаж курения	73	0,0 [0,0; 40,0]	67	0,0 [0,0; 41,0]	0,8955
Рост	73	164 [160; 170]	67	165 [159; 172]	0,2312
Масса тела	73	78,0 [67,0; 88,0]	67	80,0 [70,0; 90,0]	0,3676
ИМТ	73	28,41 [24,68; 32,42]	67	28,50 [24,84; 32,72]	0,9451
ахолзв	73	2,00 [1,25; 2,60]	67	1,80 [1,20; 2,10]	0,3577
рлпузи	73	4,50 [4,10; 4,75]	67	4,53 [4,18; 4,75]	0,8234
мжпузи	73	1,15 [1,00; 1,35]	67	1,25 [1,10; 1,35]	0,1359
лейкоак0	73	7,30 [6,00; 9,00]	67	7,80 [5,90; 9,20]	0,5032

Таблица 2. Трехкратно измеренные инструментальные показатели в группах исследования

ПОКАЗАТЕЛЬ	ГРУППА	ВИЗИТ 0 {1}			ВИЗИТ 1 {2}			ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЙ ВИЗИТ {3}			P NEWMAN-KEULS RANG TEST		
		N	ME [PERCENTILE: 25; 75]	P MANN-WHITNEY U TEST	N	ME [PERCENTILE: 25; 75]	P MANN-WHITNEY U TEST	N	ME [PERCENTILE: 25; 75]	P MANN-WHITNEY U TEST	{1-2}	{1-3}	{2-3}
ЧСС	Контроль	73	78,0 [72,0; 90,0]	0,1861	73	70,0 [64,0; 76,0]	0,3269	73	68,0 [63,0; 78,0]	0,8757	0,0000	0,0000	0,3848
	Основная	67	80,0 [75,0; 90,0]		67	72,0 [66,0; 76,0]		67	68,0 [62,0; 78,0]		0,0000	0,0000	0,1136
ЧДД	Контроль	73	20,0 [18,0; 20,0]	0,6433	73	18,0 [17,0; 20,0]	0,7703	73	17,0 [16,0; 20,0]	0,5481	0,0078	0,0094	0,7856
	Основная	67	19,0 [18,0; 21,0]		67	18,0 [17,0; 20,0]		67	17,0 [16,0; 19,0]		0,0015	0,0000	0,0900
Индекс Хильдебрандта	Контроль	73	4,00 [3,70; 4,44]	0,4757	73	3,88 [3,42; 4,24]	0,6079	73	3,80 [3,40; 4,50]	0,5762	0,0919	0,2082	0,9946
	Основная	67	4,20 [3,75; 4,48]		67	3,88 [3,56; 4,25]		67	4,00 [3,50; 4,38]		0,0524	0,0479	0,7283
САД	Контроль	73	130,0 [110,0; 140,0]	0,9667	73	130,0 [115,0; 130,0]	0,3228	73	120,0 [110,0; 130,0]	0,2884	0,0655	0,0013	0,0958
	Основная	67	130,0 [120,0; 140,0]		67	130,0 [120,0; 140,0]		67	120,0 [110,0; 140,0]		0,5777	0,1893	0,2356
ДАД	Контроль	73	80,0 [70,0; 85,0]	0,6614	73	80,0 [70,0; 80,0]	0,4527	73	75,0 [70,0; 80,0]	0,6858	0,0523	0,0151	0,4013
	Основная	67	80,0 [70,0; 90,0]		67	80,0 [70,0; 80,0]		67	75,0 [70,0; 80,0]		0,1391	0,0014	0,0451
Среднее АД	Контроль	73	96,7 [86,7; 103,3]	0,6919	73	93,3 [86,7; 96,7]	0,3117	73	90,0 [81,7; 96,7]	0,5905	0,0392	0,0020	0,1809
	Основная	67	96,7 [86,7; 106,7]		67	93,3 [86,7; 103,3]		67	90,0 [83,3; 96,7]		0,2650	0,0119	0,0812
Балл ШОКС	Контроль	73	2,00 [2,00; 3,00]	0,4528	73	2,0 [2,0; 3,0]	0,9834	73	2,00 [1,00; 2,00]	0,1392	0,0449	0,0001	0,0240
	Основная	66	2,00 [2,00; 2,00]		67	2,0 [2,0; 2,0]		67	2,00 [2,00; 3,00]		0,1240	0,0508	1,0000

Таблица 3. Двукратно измеренные лабораторные показатели в группах исследования

ПОКАЗАТЕЛЬ	ГРУППА	ВИЗИТ 0			ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЙ ВИЗИТ			P WILCOXON MATCHED PAIRS TEST
		N	ME [PERCENTILE – 25; 75]	P MANN-WHITNEY U TEST	N	ME [PERCENTILE – 25; 75]	P MANN-WHITNEY U TEST	
Hb1Ac	Контроль	36	7,23 [6,72; 8,15]	0,0541	36	7,13 [6,90; 7,72]	0,0197	0,0962
	Основная	36	7,97 [7,12; 9,07]		36	7,80 [7,15; 8,16]		0,0029
Общий холестерин	Контроль	73	6,30 [4,90; 7,00]	0,5508	73	5,2 [4,4; 6,5]	0,3523	0,0106
	Основная	67	5,90 [4,90; 7,00]		67	5,8 [4,6; 6,6]		0,4465
ТГ	Контроль	73	1,80 [1,10; 2,20]	0,1903	73	1,40 [1,00; 1,80]	0,6508	0,0081
	Основная	67	1,90 [1,30; 2,60]		67	1,30 [1,00; 1,80]		0,0005
Билирубин	Контроль	73	5,20 [4,60; 6,00]	0,2681	73	5,40 [4,60; 6,20]	0,9136	0,5570
	Основная	67	5,30 [4,70; 7,60]		67	5,30 [4,80; 6,10]		0,2771
АСТ	Контроль	73	25,40 [23,00; 29,90]	0,8872	73	25,00 [21,15; 29,10]	0,6523	0,3014
	Основная	67	25,50 [22,58; 31,00]		67	25,00 [22,00; 28,00]		0,0635
АЛТ	Контроль	73	47,00 [42,94; 52,00]	0,4065	73	47,00 [42,94; 52,00]	0,3765	0,4469
	Основная	67	49,20 [41,06; 53,00]		67	48,40 [41,06; 53,10]		0,6832
Креатинин	Контроль	73	132,00 [116,00; 144,00]	0,1268	73	136 [120; 146]	0,2185	0,2375
	Основная	67	134,00 [124,00; 148,00]		67	138 [126; 149]		0,4045
Мочевина	Контроль	73	1015 [1012; 1020]	0,0696	73	1017 [1012; 1020]	0,5247	0,4583
	Основная	67	1018 [1013; 1020]		67	1015 [1013; 1020]		0,0350

Таблица 4. Функциональный класс по тесту 6-минутной ходьбы

ФК	ГРУППА	ВИЗИТ 0 {1} (N=73/67)		ВИЗИТ 1 {2} (N=73/67)		ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЙ ВИЗИТ {3} (N=73/67)		P FISHER EXACT, ONE-TAILED WITH BONFERRONI TEST		
		АБС. (%)	P FISHER EXACT, TWO-TAILED	ME [PERCENTILE: 25; 75]	P FISHER EXACT, TWO-TAILED	ME [PERCENTILE: 25; 75]	P FISHER EXACT, TWO-TAILED	{1-2}	{1-3}	{2-3}
1	Контроль	0 (0%)	1,0000	16 (22%)	0,4100	30 (41%)	0,0179	0,0000	0,0000	0,0189
	Основная	0 (0%)		11 (16%)		15 (22%)		0,0009	0,0000	0,5733
2	Контроль	51 (70%)	0,3436	38 (52%)	0,2038	25 (34%)	0,0317	0,0411	0,0000	0,0450
	Основная	51 (77%)		42 (63%)		35 (52%)		0,0984	0,0036	0,3318
3	Контроль	22 (30%)	0,3436	18 (25%)	0,5966	18 (25%)	0,9228	0,6870	0,6870	1,0000
	Основная	15 (23%)		14 (21%)		17 (25%)		1,0000	1,0000	0,8094
4	Контроль	0 (0%)	1,0000	1 (1%)	0,3363	0 (0%)	1,0000	0,4611	1,0000	0,4734
	Основная	0 (0%)		0 (0%)		0 (0%)		1,0000	1,0000	1,0000

Таблица 5. Степень гипоксии по данным лимфограмм

СТЕПЕНЬ ГИПОКСИИ	ХАРАКТЕРИСТИКА	ГРУППА	ВИЗИТ 0 (N=73/67)		ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЙ ВИЗИТ (N=73/67)		P FISHER EXACT, ONE-TAILED
			АБС. (%)	P FISHER EXACT, TWO-TAILED	АБС. (%)	P FISHER EXACT, TWO-TAILED	
1	Сопоставимая со здоровыми лицами	Контроль	0 (0,00%)	1,0000	34 (46,58%)	0,0142	0,0000
		Основная	0 (0,00%)		45 (67,16%)		0,0000
2	Нетяжелая, не леченая	Контроль	44 (60,27%)	0,4824	29 (39,73%)	0,3007	0,0065
		Основная	45 (67,16%)		21 (31,34%)		0,0000
3	Тяжелая, не леченая	Контроль	29 (39,73%)	0,4824	10 (13,70%)	0,0073	0,0002
		Основная	22 (32,84%)		1 (1,49%)		0,0000

показателей гемодинамики, метаболизма со снижением уровня триглицеридов (p <0,0002), притом что именно в ней преобладал СД 2 типа с длительностью течения более 10 лет.

По тесту 6-минутной ходьбы в основной группе достоверно уменьшилось число пациентов со 2-м ФК ХСН с 77 до 52%. В контексте исследования привлекает внимание концепция Т. Ока и соавт. (2016) об ангиогенезе как потенциальной терапевтической стратегии сердечной недостаточности. В основе этой концепции лежит идея о подавлении ангиогенеза индуцированным фактором (HIF-Iα), который активируется в условиях гипоксии. Это можно представить в виде следующей цепочки: ГИПОКСИЯ МИОКАРДА → УВЕЛИЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГИПОКСИЕЙ HIF-Iα → ИНДУКЦИЯ ЯДЕРНОЙ ТРАНСЛОКАЦИИ → ПОДАВЛЕНИЕ АНГИОГЕНЕЗА → АПОПТОЗ КАРДИОМИОЦИТОВ → СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ.

Из известных кардиологических препаратов в этот процесс эффективно вмешивается только карведилол. Не исключено, что Мексидол® как антигипоксант может ослаблять экспрессию HIF-Iα, в том числе и на уровне кардиомиоцитов. В пользу этого предположения говорит ФУ ЛЖ в пределах нормы в основной группы, в то время как в группе сравнения этот показатель снизился до 23%. Очевидно, для более эффективного применения препарата необходимо усилить режим дозирования и увеличить длительность применения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Включение Мексидола® в комплекс лечения ХСН у лиц с АГ и сопутствующей патологией способствовало достоверному улучшению гемодинамики со снижением среднего гемодинамического АД и сохранением ФУ ЛЖ.
2. Отмечено высоко достоверное снижение уровня триглицеридов сыворотки крови на фоне терапии Мексидолом®.
3. По динамике показателей ШОКС, ФК ХСН, тесту 6-минутной ходьбы выявлено достоверное улучшение качества жизни на фоне применения Мексидола®.
4. Комплекс благоприятных сдвигов в группе лиц с ХСН на фоне АГ, СД 2 типа и депрессивных состояний свидетельствует о положительном влиянии Мексидола® на универсальный механизм ХСН – гипоксию тканей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Н.Н. Экспериментальные и клинические аспекты применения мексидола при гипоксии. Медицинский альманах. 2009. № 4. С. 193–197.
2. Белая О.Л., Байдер Л.М., Куроптева З.В., Фомина И.Г. Влияние мексидола на антиоксидантный статус у больных ишемической болезнью сердца. Клиническая медицина. 2005. № 10. С. 57–60.
3. Верещагина Г.Н., Ирхина И.С., Ермакова Э.Н., Полтаранина Г.Г., Новикова О.Н. Мексидол в схеме комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности II–III функционального класса. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013. Т. 6. № 6. С. 60–63.
4. Избранные лекции по кардиологии. Под ред. Шляхто Е.В. С.-Пб: Ладога, 2006. С. 8.
5. Кузнецов А.В., Ирхина И.С., Астраков С.В., Поспелова Т.И., Попкова О.В. Качество жизни и реакция лимфоидной ткани небных миндалин у пациентов с ХОБЛ при действии антиоксидантных средств (клинико-морфологическое исследование). Медицинский совет. 2014. № 11. С. 18–21.
6. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Комитет по подготовке текста: Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и соавт. Сердечная недостаточность. 2009. Т. 10. № 2. С. 64–103.
7. Оковитый С.В., Смирнов А.В. Антигипоксанты. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2001. № 64. С. 76–80.
8. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Вышинская И.Д. Хроническая сердечная недостаточность у лиц пожилого и старческого возраста: особенности патофизиологии и медикаментозного лечения. Клиническая геронтология. 2007. Т. 13. № 6. С. 33–43.
9. Chang R.Z., Zin S.W., Kuo W.W. et al. Angiotensin-(1-7) attenulated long-term hypoxia-stimulated cardiomyocyte apoptosis by ingibiting HIF-Iα nuclear translocationvia Mas-receptor regulation. Growth Factors. 2016; 34 (1–2): 11–18.
10. Chen X.Y., Zeng Y.M., Hunag Z.Y. et al. Effect of chronic intermittent hypoxia on hypoxia inducidle factor-1alpha in mice. Zhonghua Jie He He Hu Za Zhi. 2005; 28 (2): 93–96.
11. Hunter J., Chien K., Grace A. Molecular and cellular biology of cardiac hypertrophy and failure. In: Molecular basis of cardiovascular disease. Ed. Chien K. Saunders. 1999.
12. Oka T., Morita H., Komura I. Novel molecular mechanisms and regeneration therapy for heart failure. J. Mol. Cell Cardiol. 2016; 92: 46–51.

МЕКСИДОЛ® В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРЕНЕСЕННОГО ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ АНГИОПЛАСТИКОЙ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

Е.А. ВИХМАН
ГБУЗ Новосибирской области «Государственная клиническая больница № 11», поликлиническое отделение, г. Новосибирск

Цель исследования – изучение эффектов Мексидола® в комплексной терапии перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ) с последующей ангиопластикой на амбулаторном этапе.

Материал и методы. В исследование были включены 32 пациента с перенесенным ОИМ и проведенной ангиопластикой коронарных сосудов. Участники исследования были разделены на 2 группы, каждая из которых получала одинаковое базисное лечение: двойную дезагрегантную терапию, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, гиполипидемические средства. При этом второй (опытной) группе (n=15), в отличие от первой, дополнительно назначался Мексидол® по ступенчатой схеме. Время наблюдения за группами составило 6 мес.

Результаты. В группе пациентов, получавших Мексидол®, по сравнению с контрольной группой наблюдалась тенденция к снижению количества незапланированных повторных ангиопластик, числа дней нетрудоспособности и случаев инвалидизации, к сокращению жалоб на боли в грудной клетке, уменьшению различных видов нарушений ритма и случаев бессимптомной ишемии миокарда, к более компенсированной ремоделяции левого желудочка. Также во второй группе отмечалась тенденция к снижению уровней тревожности у пациентов.

Заключение. Применение Мексидола® в амбулаторной практике у пациентов, перенесших ОИМ и ангиопластику, показало положительную динамику как показателей электрической и механической работы сердца, так и снижение уровня тревожности, что определило более низкую инвалидизацию и уменьшение количества дней нетрудоспособности. В связи с малочисленностью групп необходимы масштабные исследования применения Мексидола® в амбулаторной практике ИБС, подтверждающие или опровергающие полученные тенденции в нашем наблюдении.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, ангиопластика, Мексидол®.

Сердечно-сосудистые заболевания в последнее время вышли на первое место в структуре общей смертности в России. Важным условием снижения этого показателя служит качественное наблюдение и помощь на амбулаторном этапе пациентам, перенесшим острый инфаркт миокарда (ОИМ) и подвергшихся реконструктивной ангиопластике на инфаркт-связанной артерии.

Целью нашего исследования стала оценка применения Мексидола® в комплексной терапии перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ) с последующей ангиопластикой на амбулаторном этапе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В течение 2017 г. наблюдались кардиологом пациенты, перенесшие ОИМ и территориально относящиеся к поликлиникам № 28 и 11 г. Новосибирска.

Критериями включения пациентов в исследование были:

- перенесенный ОИМ с проведенной ангиопластикой коронарных сосудов;
- отсутствие на начало исследования острых или обострения хронических воспалительных заболеваний;
- согласие пациента участвовать в исследовании.

Критериями исключения служили недостаточность кровообращения функционального класса (ФК) IV, нарушения ритма, требующие приема антикоагулянтов, сахарный диабет 2 типа, обострение хронических или появление острых воспалительных заболеваний в процессе исследования, нежелание пациента участвовать в исследовании.

Пациенты были разделены на 2 группы (*табл. 1*), каждая из которых получала одинаковое базисное лечение: двойную дезагрегантную терапию, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, гиполипидемические средства. При этом второй (опытной) группе, в отличие от первой, дополнительно назначался Мексидол® по схеме: в первые 14 дней по 2,0 мл внутримышечно, в течение последующих 30 дней перорально по 250 мг 3 раза/сут. Время наблюдения за группами составило 6 мес.

С учетом фармакологических эффектов Мексидола® (противогипоксическое, антистрессорное, вегетотропное действие; ингибирование агрегации тромбоцитов, снижение уровня общего холестерина) через 3–4 мес после перенесенного ОИМ и проведенного лечения в группах были проведены следующие обследования:

ЭКГ-динамика, холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ, развернутый биохимический анализ крови с липидным спектром. Пациенты посещали раз в 10 дней кардиолога для клинического осмотра и коррекции основной терапии.

Для оценки психического статуса применяли личностную шкалу проявлений тревоги (Тейлор Дж., адапт. Немчиной Т.А.).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программ Statistica 6, Microsoft Excel. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в статье в виде $M \pm \sigma$ (где M – среднее выборочное, σ – стандартное отклонение), поскольку критический уровень значимости *p* принимается равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Дальнейшее амбулаторное наблюдение позволило выделить несколько показателей, которые являются основными для оценки успешности проводимого лечения в поликлинических условиях.

Из данных *табл. 2* видно, что число пациентов, которым понадобилась экстренная ангиопластика, в группах не различалось, как и количество больных, которым понадобилась коронаропластика вторым этапом. При этом в группе пациентов, получавших Мексидол®, наблюдалась тенденция к снижению количества незапланированных повторных ангиопластик, обусловленных прогрессированием атеросклероза коронарных сосудов. Кроме того, во второй группе также отмечалась тенденция к снижению числа дней нетрудоспособности и количества инвалидизации после перенесенного ОИМ.

При клиническом обследовании на этапе первых контактов жалобы и данные объективного обследования в группах не различались, однако затем в группе 2 (базисное лечение + Мексидол®) отмечалась тенденция к сокращению жалоб, связанных с болями в грудной клетке как кардиального, так и некардиального характера. Стабилизация гемодинамических показателей была достигнута в обеих группах. Различия при записи ЭКГ на осмотрах достоверно в группах не определялись.

Результаты суточного мониторирования ЭКГ в группах приведены в *табл. 3*. Из представленных данных видно, что у пациентов второй группы имелась тенденция к уменьшению как различных видов нарушений ритма, так и случаев бессимптомной ишемии миокарда.

Из представленных данных видна тенденция во второй группе к более компенсированной ремоделяции левого желудочка после перенесенного ОИМ.

У всех пациентов в группах были достигнуты рекомендуемые уровни общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов.

Таблица 1. Характеристики групп исследования

ХАРАКТЕРИСТИКА	ГРУППА 1 (БАЗИСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ)	ГРУППА 2 (БАЗИСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ + МЕКСИДОЛ®)
Численность	15 чел.	17 чел.
Гендерный состав	Мужчины – 10 чел., женщины – 5 чел.	Мужчины – 11 чел., женщины – 6 чел.
Возраст	67±12,3 лет	65±15,8 лет
Количество Q-позитивных острых инфарктов миокарда	11	13
Количество Q-негативных острых инфарктов миокарда	4	4
Количество реконструктивных вмешательств на коронарные сосуды	15 человек	17 человек

Примечание: достоверных различий между группами не было.

Результаты ЭхоКГ в группах отражены в *табл. 4.*

Оценка уровня тревожности проводилась дважды: при первом визите пациента и по истечении 3–4 мес наблюдения. Если при первом контакте с кардиологом у всех пациентов в обеих группах уровень тревожности был в районе 40–50 баллов, что рассматривается как показатель очень высокого уровня, то на выходе ситуация изменилась в лучшую сторону (*табл. 5*). При этом во второй группе отмечалась тенденция к снижению уровня тревожности с максимальным количеством пациентов, имеющих среднюю, со стремлением к низкой, величину этого показателя. В первой группе максимальное количество пациентов сосредоточилось также в области среднего уровня тревожности, но с тенденцией к высокой величине этого показателя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с малочисленностью групп исследования говорить о достоверных различиях не представляется возможным. Однако необходимо отметить, что применение Мексидола® в амбулаторной практике у пациентов, перенесших ОИМ и ангиопластику, показало положительную динамику как показателей электрической и механической работы сердца, так и снижение уровня тревожности, что соответственно и определило более низкую инвалидизацию и уменьшение количества дней нетрудоспособности.

Таким образом, необходимы масштабные исследования применения Мексидола® в амбулаторной практике ИБС, подтверждающие или опровергающие полученные тенденции в нашем наблюдении.

Таблица 2. Количество пациентов в группах исследования, которым потребовалась коронаропластика, дней нетрудоспособности и случаев инвалидизации

ПОКАЗАТЕЛИ	ГРУППА 1 (БАЗИСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ)	ГРУППА 2 (БАЗИСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ + МЕКСИДОЛ®)
Количество пациентов, которым понадобилась экстренная коронаропластика в связи с тромбозом стента	1 чел. (6,6%)	1 чел. (5,8%)
Количество пациентов, которым понадобилась коронаропластика вторым этапом (запланирована ранее)	2 чел. (13,3%)	3 чел. (17,6%)
Количество пациентов, которым понадобилась коронаропластика вторым этапом (не запланирована ранее, т.е. атеросклеротические бляшки ранее не достигали хирургического уровня)	2 чел. (13,3%)	1 чел. (5,8%)
Среднее количество дней нетрудоспособности на 1 случай (после перенесенного ОИМ)	112 дня	86 дней
Выход на инвалидность (после перенесенного ОИМ)	3 группа инвалидности – 7 чел. (46,6%), 2 группа – 2 чел. (13,3%)	3 группа инвалидности – 4 чел. (23,5%), 2 группа – 2 чел. (11,7%)

Таблица 3. Результаты суточного мониторирования ЭКГ в группах исследования

ПОКАЗАТЕЛИ	ГРУППА 1 (БАЗИСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ)	ГРУППА 2 (БАЗИСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ + МЕКСИДОЛ®)
Количество человек с атриовентрикулярной блокадой 1 степени	2 (13,3%)	0
Количество человек с желудочковой экстрасистолией более 500 в сутки	4 (26,6%)	1 (5,8%)
Количество человек с наджелудоковой экстрасистолией более 500 в сутки	3 (20%)	1 (5,8%)
Количество человек с пароксизмами наджелудочковой тахикардии	2 (13,3%)	1 (5,8%)
Количество человек с бессимптомной ишемией миокарда	5 (33,3%)	2 (11,7%)

Таблица 4. Результаты эхокардиографии в группах исследования

ПОКАЗАТЕЛЬ	ГРУППА 1 (БАЗИСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ)	ГРУППА 2 (БАЗИСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ + МЕКСИДОЛ®)
Фракция выброса левого желудочка менее 50%	9 (60%)	6 (35,2%)
Диастолическая дисфункция по 2 типу	2 (13,3%)	0
Повышение давления в легочной артерии	8 (53,3%)	5 (29,4%)
Гипертрофия левого желудочка	15 (100%)	17 (100%)
Дилатация полостей сердца	9 (60%)	6 (35,2%)
Аневризма левого желудочка	1 (6,6%)	1 (5,8%)

Таблица 5. Уровни тревожности в группах исследования*

БАЛЛЫ	ГРУППА 1 (БАЗИСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ)	ГРУППА 2 (БАЗИСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ + МЕКСИДОЛ®)
40–50	2 (13,3%)	1 (5,8%)
25–40	2 (13,3%)	1 (5,8%)
15–25	11 (73,3%)	5 (29,4%)
5–15	0	9 (52,8%)
0–5	0	1 (5,8%)

Примечание: * – по личностной шкале проявлений тревоги (Тейлор Дж., адапт. Немчиной Т.А.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Реальный путь снижения в России смертности от ишемической болезни сердца. КардиоСоматика. 2010. № 1. С. 11–17.
2. Воронина Т.А. Отечественный препарат нового поколения мексидол. М., 2004.
3. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Вклад сердечно-сосудистых заболеваний в здоровье населения России. Сердце. 2003. № 2. С. 58–61.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ РАБОТОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА

Г.Х. ГАНЕЕВА
МБУЗ «Областная клиническая больница № 3», г. Челябинск

Цель исследования – оценка эффективности применения препарата Мексидол® в комплексной терапии артериальной гипертензии (АГ) у пациентов работоспособного возраста.

Материал и методы. В исследование было включено 12 пациентов работоспособного возраста (средний возраст 35,3±4,2 лет) с диагнозом «гипертоническая болезнь I ст.» с жалобами на шум в голове, головокружение, головную боль распирающего характера, умственную и физическую утомляемость, неспособность к выполнению повседневных должностных обязанностей. Первая группа участников исследования (n=6) получала индапамид ретард по 1,5 мг утром и дополнительно Мексидол®. Пациенты второй группы получали только индапамид ретард по 1,5 мг (Арифон ретард) утром. В ходе исследования оценивались динамика уровней артериального давления, динамика показателей по опроснику качества жизни EQ-5D, субъективные клинические проявления.

Результаты. Добавление препарата Мексидол® в комплексную терапию гипертонической болезни способствовало более быстрому купированию таких субъективных клинических проявлений, как головокружение, головная боль, шум в ушах. Также на фоне его применения повышалась работоспособность пациентов и способность к выполнению повседневных обязанностей, купировались тревога и депрессия уже на 10-й день терапии; через 45 дней терапии эти показатели также были в норме. В контрольной группе аналогичные позитивные результаты были менее выраженными.

Заключение. Применение Мексидола® в составе комплексной терапии АГ способствует более быстрой нормализации общего самочувствия, купированию шума в ушах, головных болей и головокружения, способствует усилению физической и умственной работоспособности, что позволяет справляться с повседневными нагрузками.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, шкала EQ-5D, работоспособность, Мексидол®.

Повышенным артериальным давлением (АД) на планете страдает около 25% населения. АД все чаще поднимается выше нормы у людей работоспособного возраста, что связано с напряженной городской жизнью, чрезмерными эмоциональными и умственными нагрузками и другими факторами. Симптоматика повышенной АД у молодых людей отличается «сглаженными» клиническими проявлениями: ноющими головными болями в затылочной и теменной областях, головокружениями, шумом в ушах. При этом пациенты продолжают выполнять повседневные обязанности, испытывая трудности и еще более усугубляя напряжение нервной системы. В терапии таких пациентов важно избежать осложнений и восстановить работоспособность.

Целью нашего исследования стала оценка эффективности применения препарата Мексидол® в комплексной терапии артериальной гипертензии (АГ) у пациентов работоспособного возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 12 пациентов работоспособного возраста (6 мужчин и 6 женщин) в возрасте 28–50 лет (средний возраст 35,3±4,2) с диагнозом «гипертоническая болезнь I ст.». В исследование включались больные с жалобами на шум в голове, головокружение, головную боль распирающего характера, умственную и физическую утомляемость, неспособность к выполнению повседневных должностных обязанностей.

Участники исследования были произвольно разделены на 2 группы по 6 человек. Первая группа получала индапамид по 1,5 мг в ретардной форме (Арифон® ретард) утром и дополнительно Мексидол® по следующей схеме: по 5 мл внутримышечно в первые 5 дней, по 2 мл внутримышечно в последующие 5 дней, далее перорально по 1 таб. (125 мг) 3 раза/сут в течение

одного месяца. Пациенты второй группы получали только индапамид ретард по 1,5 мг (Арифон® ретард) утром. В ходе исследования оценивались динамика уровней АД, динамика показателей по опроснику качества жизни EQ-5D до и после терапии на 10-е и 45-е сутки, а также субъективные клинические проявления. По опроснику качества жизни EQ-5D пациента просили оценить мобильность, самообслуживание, бытовую активность, боль/дискомфорт, тревогу/депрессию от 1 до 3 баллов, где 1 – норма, 3 – патологические проявления. Для сравнения результатов использовали парный критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В обеих группах пациентов была достигнута коррекция АД уже на 10-е сутки терапии. При этом пациенты первой группы (дополнительно получавшие Мексидол®) уже на 10-й день лечения отмечали улучшение общего состояния, активизацию сил, снижение проявлений головокружения, головной боли, тогда как у 4 из 6 пациентов второй группы эти симптомы сохранялись.

Через 45 дней терапии АД также оставалось стабильным в обеих группах. Больные первой группы отмечали физическую и эмоциональную активность, справлялись с повседневными бытовыми и служебными нагрузками. Пациенты второй группы через 45 дней терапии отметили купирование симптомов головокружения, головной боли, шума в ушах, однако у них сохранялось затруднение в выполнении повседневных дел.

Из *табл.* видно, что качество жизни пациентов при обращении страдало по таким параметрам, как бытовая активность (пациенты отмечали некоторые проблемы с выполнением рабочих и повседневных обязанностей). Также все больные отмечали умеренную тревогу. На 10-й день терапии во второй группе проблемы с бытовой активностью сохранялись у 5 пациентов из 6 (средний показатель 1,83), тогда как в первой группе у 3 из 6 пациентов бытовая активность не вызывала проблем. В обеих группах на 10-й день терапии были пациенты, которые уже не отмечали тревогу, различия между группами не были достоверными.

На 45-й день терапии в первой группе все показатели качества жизни пришли в норму. Во второй группе у 3 из 6 пациентов сохранялось снижение бытовой активности, у 4 – тревога и/или депрессия.

Таким образом, добавление препарата Мексидол® в комплексную терапию гипертонической болезни способствовало более быстрому купированию таких субъективных клинических проявлений, как головокружение, головная боль, шум в ушах. Также на фоне его применения повышалась работоспособность пациентов и способность к выполнению повседневных обязанностей, купировались тревога и депрессия уже на 10-й день терапии; через 45 дней терапии эти показатели также были в норме. Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Применение Мексидола® в составе комплексной терапии АГ способствует более быстрой нормализации общего самочувствия, купированию шума в ушах, головных болей и головокружения.
2. Применение Мексидола® способствует усилению физической и умственной работоспособности, что позволяет справляться с повседневными нагрузками.
3. Применение Мексидола® улучшает качество жизни, повышает социальную адаптацию пациентов работоспособного возраста с АГ за счет быстрого купирования симптомов и повышения работоспособности.

Таблица. Результаты исследования по опроснику качества жизни EQ-5D

	ПРИ ОБРАЩЕНИИ	ПЕРВАЯ ГРУППА (ИНДАПАМИД РЕТАРД+ МЕКСИДОЛ®)		ВТОРАЯ ГРУППА (ИНДАПАМИД РЕТАРД)	
Мобильность	1	1	1	1	1
Самообслуживание	1	1	1	1	1
Бытовая активность	2	1,5*	1*	1,83*	1,5*
Боль/дискомфорт	1	1	1	1	1
Тревога/депрессия	2	1,66	1*	1,83	1, 66*

Примечание: * – результаты достоверны при p <0,05.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алешина Н.В. Опыт применения препарата Мексидол при фармакологическом лечении больных с разными клиническими формами неврозов. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Прил. 1. С. 6–8.
2. Булахова Е.Ю. Использование препарата Мексидол для оптимизации лечения артериальной гипертензии у больных молодого возраста. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Прил. 1. С. 101–103.
3. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. Фарматека. 2009. № 6. С. 28–31.
4. Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О., Тараповская А.В. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения: описание клинического случая. Терапевтический архив. 2016. Т. 88. № 4. С. 93–99.
5. Нечаева Г.И., Кореннова О.Ю., Булахова Е.Ю., Козырева В.А., Курочкина С.Д. Использование препарата мексидол для оптимизации лечения артериальной гипертензии у лиц молодого возраста. Медицинский вестник. 2008. № 6–7. С. 433–434.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® НА ПОКАЗАТЕЛИ СТАРЕНИЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

С.Е. ГЛОВА
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

Цель исследования – оценка влияния препарата Мексидол® на показатели старения организма у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ).

Материал и методы. В исследование было включено 12 пациентов с ГБ I и II стадии, средний возраст которых составил 66,8±6,8 года. Курс лечения Мексидолом® состоял из двух этапов. Начало терапии проводилось в виде внутримышечного введения 5% раствора препарата по 2 мл в течение 10 дней. Затем Мексидол применялся в форме таблеток по 125 мг 3 раза/сут в продолжение 2 мес. При проведении исследования пациенты получали базисную терапию ГБ.

Результаты. Курсовое лечение препаратом Мексидол® пациентов с ГБ приводит к достоверному улучшению отдельных маркеров, определяющих темп старения, а именно показателей теста Шульте и нейромышечного теста, и проявляется снижением разницы между календарным и биологическим возрастом.

Заключение. Полученные данные позволяют рекомендовать препарат Мексидол® в качестве одного из компонентов геропротекторной терапии при регулировании процессов старения организма человека.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, темп старения, биологический возраст, геропротекторы, Мексидол®.

Закономерное возрастное снижение жизнеспособности определяется как старение организма. С другой стороны, старение – это снижение с возрастом функций организма вследствие увеличения степени износа биологических структур и окончания программ роста и развития. Все это может выражаться в снижении жизнеспособности организма, а также функциональных возможностей и возможностей к адаптации, что приводит к повышению вероятности заболеваний и смерти.

Одним из методов оценки старения служит определение биологического возраста – показателя уровня изменения структуры и функции элемента организма, функциональной системы или организма в целом, выраженный в единицах времени (годы), путем соотнесения индивидуальных биомаркеров старения со среднестатистическими возрастными стандартами. Определить профиль старения можно по соотношению темпов старения органов и систем, которые могут стареть неравномерно. Наиболее часто интенсивность этого процесса оценивают по показателям дыхательной, сердечно-сосудистой, мышечной, нервно-психической и анализаторной систем. Для количественной характеристики старения определяются стандартные средние для человека темпы старения органов и систем.

Целью нашего исследования стало изучение влияния на показатели старения организма человека препарата Мексидол®, обладающего антиоксидантным, антигипоксическим, мембранопротекторным, ноотропным, стрессопротекторным, противосудорожным и анксиолитическим действием.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 12 пациентов с гипертонической болезнью I и II стадии, средний возраст которых составил 66,8±6,8 года и варьировал от 53 до 72 лет.

Критериями включения в исследование были наличие диагноза гипертонической болезни (ГБ) и подписанного информированного согласия на участие в исследовании. Диагноз ГБ устанавливали на основании критериев ВНОК (2010).

Критериями исключения служили декомпенсация сопутствующей соматической патологии, психические заболевания и онкологическая патология.

Курс лечения препаратом Мексидол® состоял из двух этапов. Начало терапии проводилось в виде внутримышечного введения 5% раствора препарата по 2 мл в течение 10 дней. Затем Мексидол применялся в форме таблеток по 125 мг 3 раза/сут

в продолжение 2 мес. При проведении исследования пациенты получали базисную терапию ГБ.

Биологический возраст оценивали с помощью АПК «Диагностика старения: биовозраст» (Национальный геронтологический центр, Москва). Биомаркерами, которые использовались для расчета биологического возраста, были артериальное давление, скорость пульсовой волны, масса тела, сила кисти левой руки, жизненная емкость легких, показатели теста Шульте, символьно-цифрового теста Векслера, статической балансировки, пробы Штанге и нейромышечного теста, частотный порог слуха, аккомодация, результаты анкеты «Самочувствие, активность, настроение» (*рисунок*).

Оценка биологического возраста проводилась в начале исследования и через 10 нед наблюдения. Эффективность лечения оценивалась по динамике показателей биологического возраста

Статистический анализ данных осуществлялся с помощью программы Statistica 6. Достоверность расхождений показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. За статистически значимый принимали уровень достоверности $p \leqslant 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты, включенные в исследование, страдали ГБ в среднем в течение 9,2±5,6 лет. Средние показатели уровня систолического артериального давления (САД) составили 136,75±15,35 мм рт.ст., диастолического (ДАД) – 79,75±9,42 мм рт.ст. Средняя разница между календарным и биологическим возрастом (БВ) составила -4,43±6,81 года. Эти и другие показатели старения организма на момент включения пациентов в исследование представлены в *табл. 1.*

Через 10 нед наблюдения у 10 (83%) пациентов с ГБ был установлен положительный эффект в виде уменьшения темпа биологического старения, определяемого как разница между календарным и биологическим возрастом (*табл. 2*). Получена положительная динамика в виде уменьшения показателей биологического возраста: - 4,43±10,29 лет в начале исследования и 7,97±8,74 года через 10 нед наблюдения ($p > 0,05$, см. *табл. 2*). При этом не отмечалось достоверных изменений в ходе применяемого лечения по таким показателям старения, как скорость пульсовой волны, жизненная емкость легких, аккомодация, масса тела, результаты символьно-цифрового теста Векслера, частотный порог слуха ($p > 0,05$). Выявлена положительная динамика показателей, которая, однако, не достигла статистически значимых значений для таких показателей, как сила кисти (23,33±5,58 в начале исследования и 25,25±5,94 в конце, $p > 0,05$) и статическая балансировка (30,33±30,86 и 42,41±29,27 соответственно, $p > 0,05$). Статистически значимая положительная динамика при оценке показателей

Рисунок. Результаты показателей старения при оценке биологического возраста

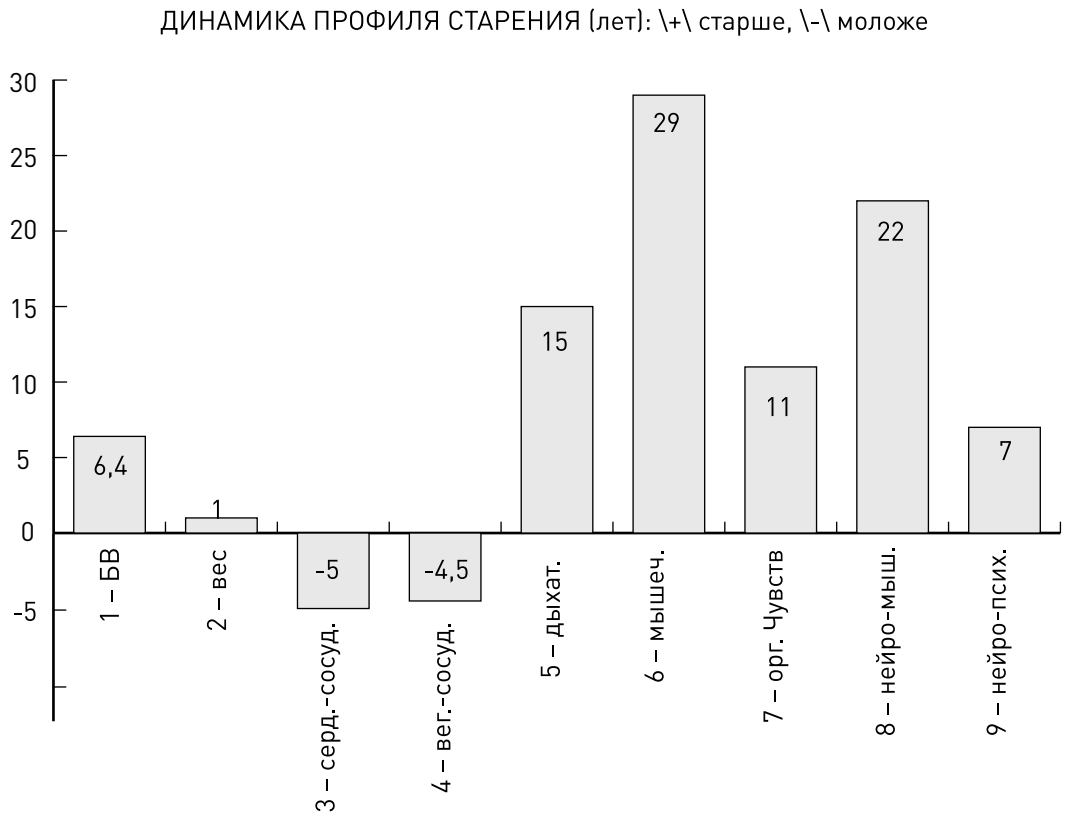


Таблица 1. Показатели профиля старения пациентов при включении в исследование (n=12 человек)

ПОКАЗАТЕЛЬ	СРЕДНЕЕ	МИНИМУМ	МАКСИМУМ	СТАНДАРТНОЕ ОТКЛОНЕНИЕ
Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	136,75	120	175	15,35
Диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	79,75	68	94	9,42
Биологический возраст (годы)	-4,43	-19,80	10,60	6,81
Сила кисти (кг)	23,33	17	36	5,58
Тест Шульте (с)	41,08	25	58	12,29
Нейромышечный тест (ударов)	73,67	43	104	16,63
Статическая балансировка (с)	30,33	5	108	30,86
Скорость пульсовой волны по сосудам эл. (см/с)	880,92	600	1150	154,99
Скорость пульсовой волны м. (см/с)	874,00	600	975	94,05
Тест Векслера	50,25	30	75	17,98
Жизненная емкость легких (мл)	2674,17	2000	3700	524,50
Задержка вдоха (с)	39,17	14	66	15,65
Порог слуха (ГЦ)	28,33	2	69	22,39
Острота слуха (ДБ)	15 625,33	6200	22 000	5523,75
Аккомодация (мм)	497,33	50	1000	249,15

Таблица 2. Динамика биомаркеров профиля старения в ходе лечения препаратом Мексидол®

ПОКАЗАТЕЛЬ	СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ± СРЕДНЕЕ ОТКЛОНЕНИЕ ДО ЛЕЧЕНИЯ (N=12)	СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ± СРЕДНЕЕ ОТКЛОНЕНИЕ ЧЕРЕЗ 10 НЕД ЛЕЧЕНИЯ (N=12)	УРОВЕНЬ ЗНАЧИМОСТИ P
БВ (годы)	-4,43±6,81	-7,97±8,74	0,37
Сила кисти (кг)	23,33±5,58	25,25±5,94	0,42
Тест Шульте (ячеек)	41,08±12,29	52,50±10,93	0,03*
Нейромышечный тест (ударов)	73,67±16,63	91,42±14,24	0,01*
Стат. балансировка (секунд)	30,33±30,86	42,42±29,27	0,34

Примечание: * – статистически значимое отличие показателей, p ⩽0,05.

биологического возраста была получена при оценке теста Шульте, который используется для оценки устойчивости внимания, эффективности самостоятельной работы, психической устойчивости, скорости ориентировочно-поисковых движений взгляда, объема внимания. Получено достоверное улучшение показателей теста Шульте через 10 нед лечения (52,50±10,93 с) по сравнению с показателем в начале исследования (41,08±12,29 с, $p \leqslant 0,05$). Также получено статистически значимое увеличение показателя нейромышечного теста, а именно теста постукивания пальца, с 73,67±16,63 ударов в начале исследования до 91,41 ±14,23 ударов в конце ($p \leqslant 0,05$).

Все пациенты, включенные в исследование, завершили курс терапии в установленный срок, никто не прекратил прием препарата Мексидол®. За время исследования у пациентов, получавших этот препарат, не выявлено нежелательных явлений, связанных с его приемом. Пациенты отметили хорошую переносимость Мексидола® по субъективным ощущениям.

Полученные результаты положительного влияния Мексидола® на профиль биологического возраста в виде увеличения устойчивости и объема внимания, скорости ориентировочно-поисковых движений взгляда, эффективности самостоятельной работы и психической устойчивости могут быть связаны с мембранопротекторными, антигипоксическими, ноотропными свойствами препарата. С учетом тенденции к улучшению других показателей профиля старения представляет интерес продолжение наблюдения на большей выборке пациентов, а также оценка устойчивости полученного эффекта и определения необходимого интервала повторения лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Курсовое лечение препаратом Мексидола® пациентов с ГБ привело к достоверному улучшению отдельных маркеров, определяющих степень старения, и снижению разницы между календарным и биологическим возрастом. В ходе применения препарата отмечалась его хорошая переносимость. Полученные данные позволяют рекомендовать Мексидол® как один из компонентов геропротекторной терапии при регулировании процессов старения организма человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крутько В.Н., Донцов В.И. Системные механизмы и модели старения. М., 2008. 334 с.
2. Крутько В.Н., Донцов В.И., Мамиконова О.А., Пырву В.В., Розенблит С.И. Диагностика старения и биологический возраст в медицине антистарения. Медицинский туризм. СПА. Антивозрастная медицина. 2017. № 3. С. 82–99.
3. Balin A.K. (ed.) Practical handbook of human biological age determination. Boca Raton. FL: CRC Press. 1996. 320 p.
4. Dean W. (ed.). Biological aging measurement. Los Angeles. 1988. 420 p.
5. Giaimo S. Evolution of aging through reduced demographic stochasticity – an extension of the pleiotropy theory to finite populations. Ecol. Evol. 2014; 4(2): 167–73.
6. Hayflick L. Entropy explains aging, genetic determinism explains longevity, and undefined terminology explains misunderstanding both. PLoS Genet. 2007; 3: 220.
7. Kirkwood T.B., Melov S. On the programmed/non-programmed nature of ageing within the life history. Curr. Biol. 2011; 21: 701–07.
8. Mitteldorf J. How does the body know how old it is? Introducing the epigenetic clock hypothesis. Interdiscip Top Gerontol. 2015; 40: 49–62.
9. Rando T.A., Chang H.Y. Aging, rejuvenation, and epigenetic reprogramming: resetting the aging clock. Cell. 2012; 148: 46–57.
10. Walker R.F. Developmental theory of aging revisited: focus on causal and mechanistic links between development and senescence. Rejuvenation Res. 2011; 14: 429–36.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® ПРИ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ СТЕНОЗИРУЮЩИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

В.И. ГОЛОВКИН
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург

Цель исследования – определение с помощью церебральной оксиметрии эффективности антигипоксантного влияния Мексидола® при каротидной эндартерэктомии (КЭ) у больных стенозирующим церебральным атеросклерозом и проведение сравнительного наблюдения за состоянием оперированных (ранняя и отложенная КЭ) больных при условии обеспечения их предоперационной цитопротекцией Мексидолом®.

Материал и методы. Обследовано 109 больных в возрасте 63,8±11,5 лет с различной степенью стенозов внутренних сонных артерий до и после КЭ. Пациенты были разделены на 2 репрезентативные группы: первая группа (n=54) получала Мексидол® перорально в дозе 500 мг 2 раза/сут в течение 7–10 дней очереди на КЭ, далее внутривенно в дозе 1000 мг/сут (2 инъекции с интервалом 12 ч) во время 2–3-дневного пребывания в ангиохирургическом отделении перед операцией, затем интраоперационно в форме непрерывной капельной инфузии и, наконец, в течение последующих 7 дней пребывания в стационаре внутримышечно 3 раза/сут по 250 мг. Общая интенсивная курсовая доза препарата составляла до 15–20 г; вторая группа исследуемых (n=55) не получала Мексидол®.

Результат. Использованная нами церебральная оксиметрия в процессе КЭ позволяет непрерывно регистрировать уровень тканевой оксигенации, определять возможности коллатерального кровообращения и момент гиперперфузии мозга, что в настоящее время следует считать обязательным для мониторинга хирургических реваскуляризаций. Важно, что при применении антигипоксантной защиты мозга увеличение перфузии на стороне операции не привело к ущербу кровообращения интактного полушария, как это наблюдается часто при КЭ. Некоторое уменьшение общемозговой и микроорганической неврологической симптоматики, характерных для дисциркуляторной энцефалопатии 3 ст., отмечено у больных обеих групп, однако пациенты первой группы, получавшие Мексидол®, существенно лучше выполняли психологические тесты: быстрее находили цифры в таблицах Шульте, меньше делали ошибок, больше воспроизводили слов, а сложное словосочетание повторяли 60% пациентов, тогда как во второй группе аналогичный показатель составлял лишь 25%.

Заключение. Как ранняя, так и отсроченная КЭ при соблюдении критериев отбора больных для оперативной реваскуляризации и обеспечении их современной цитопротекцией (Мексидол®) могут носить профилактический характер и способствовать регрессу неврологической симптоматики у больных стенозирующим церебральным атеросклерозом.

Ключевые слова: стенозирующий церебральный атеросклероз, каротидная эндартерэктомия, церебральная оксиметрия, Мексидол®.

После широкомасштабных (5500 человек) исследований (NASCET, ECST, 1991) наиболее успешным способом вторичной профилактики ишемических инфарктов мозга признана каротидная эндартерэктомия (КЭ) (Cunningam E.J., 2002, Henderson R.D., 2000). Лимитирующим моментом эффективности КЭ является достаточно высокий уровень пери- и послеоперационных осложнений у лиц пожилого и старческого возраста, достигающий 24%, при этом 60%

осложнений развивается интраоперационно (Свистов Д.В., 1997). Мониторинг КЭ обычно сосредоточен на состоянии сосудистого русла (измерение окклюзионного давления, остаточного кровотока), гемодинамики (артериальное давление, ЭКГ), предупреждении гиперкоагуляции (системное введение гепарина) и, конечно, поддержании витальных функций. Ангиохирургами высказывается осторожное мнение о целесообразности медикаментозной защиты мозга от ишемии, но, кроме значительных доз барбитуратов или тиопентала натрия, практически ничего не используется. Более того, некоторые авторы считают, что медикаментозная нейропротекция вообще не эффективна и поэтому при КЭ нигде не применяется (Ковалев С.В., 2001).

В то же время повсеместное оправданное внедрение термина «хроническая ишемическая болезнь мозга» подчеркивает всеми признанную ведущую роль гипоксии в качестве предиктора риска сосудистых мозговых катастроф. Известно, что уменьшение мозгового кровотока всего на 35–40 мл в 100 г сухого вещества в 1 мин приводит к митохондриальной недостаточности: анаэробному окислению, гипоэргозу и лактат-ацидозу (Чеснокова Н.П., 2006). Поиск клинически эффективных антигипоксантов всегда относился к проблемам фундаментальных биомедицинских наук, но только в конце XX в. был создан оригинальный отечественный препарат Мексидол® (этилметилгидрооксипиридина сукцинат), обеспечивающий шунтирование каскада митохондриальных дыхательных ферментов (Воронина Т.А., 2012).

При окислении янтарной кислоты в условиях нехватки кислорода происходит «монополизация дыхательной цепи» с быстрым ресинтезом АТФ, что и обеспечивает «энергетическую реанимацию клеток» (Федин А.И., 2001). Кроме этого, КЭ по срокам операции после ОНМК, как известно, делится на раннюю (не более 2 нед) и отложенную (4–6 нед после ОНМК). Операция откладывается, разумеется, при наличии противопоказаний для ранней васкуляризации. Однако у хирургов есть и принципиальные разногласия по срокам проведения КЭ: одни считают, что ранняя операция чревата высоким риском геморрагической трансформации и летальности (6,7%), другие указывают на меньшую частоту повторных инсультов после ранней КЭ по сравнению с отложенной КЭ: 4,8 и 5,2% соответственно (Eckstein H.H. et al., 2002; Gasecki A.P. et al., 1994). Однако при условии обеспечения больных современной предоперационной цитопротекцией возможно уменьшение этих противоречий (Головкин В.И. и др., 2016).

Целью нашего исследования было определение с помощью церебральной оксиметрии эффективности антигипоксантного влияния Мексидола® при КЭ у больных стенозирующим церебральным атеросклерозом и проведение сравнительного наблюдения за состоянием оперированных (ранняя и отложенная КЭ) больных (годовой неврологический катамнез) при условии обеспечения их предоперационной цитопротекцией Мексидолом®.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 109 больных (97 мужчин, 12 женщин) в возрасте 63,8±11,5 лет с различной степенью стенозов (69±7,0% по данным рентгеноконтрастной церебральной ангиографии) внутренних сонных артерий до и после эверсионной эндартерэктомии (КЭ).

Больные были разделены на две репрезентативные группы, не отличающиеся ни по возрасту, ни по степени стеноза:

- первая группа (54 человека) получала Мексидол® перорально в дозе 500 мг 2 раза/сут в течение 7–10 дней очереди на КЭ, далее внутривенно в дозе 1000 мг/сут (2 инъекции с интервалом 12 ч) во время 2–3-дневного пребывания в ангиохирургическом отделении перед операцией, затем интраоперационно в форме непрерывной капельной инфузии и, наконец, в течение последующих 7 дней пребывания в стационаре внутримышечно 3 раза/сут по 250 мг. Общая интенсивная курсовая доза препарата составляла до 15–20 г;
- вторая группа (n=55) Мексидол® не получала.

В процессе операции использовался церебральный оксиметр (ЦО) с двумя датчиками INVOS-4100 фирмы Covidien (Somanetics, США). До и через 7 дней после операции исследовался неврологический статус пациентов и проводилось нейропсихологическое тестирование (МиниКог, тест Шульте, тест СС): рисование часового циферблата с установкой стрелок часов по заданию исследующего; запоминание и отсроченное воспроизведение трех слов; 5 черно-белых таблиц Шульте, по которым высчитывались эффективность работы (ЭР), степень врабатываемости (ВР), психическая устойчивость (ПУ); повторение сложного словосочетания (тест СС из шкалы MMSE) «никаких если и или но». Набор психологических тестов был выбран в связи с тем, что датчики INVOS регистрируют насыщение кислородом корковых сосудов лобно-височной и лобно-теменной областей мозга.

Кроме того, был проведен неврологический мониторинг и годовой катамнез у 19 пациентов в возрасте 64,4±5,5 лет после ранней (11 чел.) и отложенной (8 чел.) КЭ. Всем больным с отложенной КЭ в течение всего предоперационного периода проводилась цитопротекция с использованием Мексидола®. Уровень интраоперационной ишемии мозга контролировался с помощью церебральной оксиметрии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

КЭ в обеих группах длилась от 95 до 150 мин. Время пережатия сонной артерии составляло 37–46 мин. Исходное насыщение гемоглобина кислородом (rSO_2) находилось в пределах 56–62%, после пережатия – 43–52%. После пуска кровотока возврат к исходным значениям ЦО был зарегистрирован практически у всех больных с незначительными отклонениями на 2–3% в сторону снижения и на 1–3% в сторону повышения. Асимметрия кровотока в целом не превышала 11%.

При анализе параметров ЦО по группам больных получены существенные различия (*табл. 1*).

После проведения амбулаторного курса лечения Мексидолом® оксигенация мозга у пациентов была в среднем нормально допустимой: 60,8±5,0%. У пациентов, поступивших на отделение без предварительно проведенного курса терапии Мексидолом®, оксигенация мозга была ниже желаемой: 47,29±5,5%. По-видимому, это отражало уровень тканевой гипоксии при хронической ишемической болезни мозга. В связи с необходимостью постоянной коррекции защиты мозга анестезиологическими средствами время операции у этой группы больных оказалось существенно (в 1,5–2 раза) бóльшим.

В первой группе больных в течение всей операции от момента наложения зажима на внутреннюю сонную артерию и до момента пуска кровотока насыщение кислородом гемоглобина крови было достаточным в обоих полушариях мозга. Только у 2 (из 44) больных показания датчика на оперируемой стороне составляли 57% (при желаемом минимуме 58%), что не отразилось на технике и результатах КЭ.

В то же время во второй группе больных в 20,7% случаев максимальная глубина гипоксии достигала 38–41% rSO_2 (при критическом значении 40%). У 3 больных, находившихся перед КЭ в зоне среднего риска (стентирование коронарных артерий, инсульт в анамнезе, зоны акинезии миокарда на ЭхоКГ), падение оксигенации мозга при пережатии внутренней сонной артерии достигало 20%, что потребовало наложения внутрипросветного шунта.

После пуска кровотока у больных первой группы оксигенация мозга на стороне операции (ипсилатерально) не выходила за пределы референсных значений. Только в 2 случаях (из 44) уровень $AvgrSO_2$ был на нижних границах нормы – 57–58%. При этом на контралатеральной стороне в 16 из 44 (36,4%) случаев регистрировалась легкая гиперемия: 81,63% при допустимых значениях 80–82%. Во второй группе больных уровень $AvgrSO_2$ в 40 из 52 случаев был ниже референсного значения и составлял в среднем 54,9%; на контралатеральной стороне гиперемии не наблюдалось. Асимметрия кровотока в первой группе была в среднем 2,9%, во второй – 4,5%. Некоторые различия в оксигенации полушарий мозга у оперированных больных представлены в *табл. 2*.

Наиболее типичные оксигенограммы различные для обеих групп больных приведены на *рис. 1* и *2*.

Таблица 1. Влияние препарата Мексидол® на глубину гипоксии и длительность операции каротидной эндартерэктомии

ИСХОДНОЕ НАСЫЩЕНИЕ ГЕМОГЛОБИНА КИСЛОРОДОМ (RSO_2), %	ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ОПЕРАЦИИ, Ч
47,29±5,5 (1)	2,51±0,5 (3)
60,8±5,0 (2)	1,53±0,49 (4)

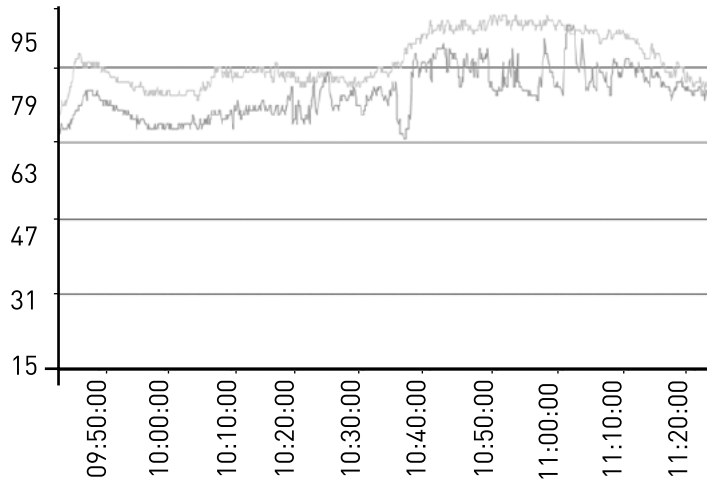
Примечание: верхняя строка – без применения Мексидола®, нижняя строка – с применением Мексидола®; референсные значения rSO2 – 58–82%; p_{1-2} <0,05; p_{3-4} <0,05.

Таблица 2. Влияние Мексидола® на показатели церебральной оксиметрии при каротидной эндартерэктомии у больных стенозирующим атеросклерозом внутренней сонной артерии

ИПСИЛАТЕРАЛЬНАЯ ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ОКСИМЕТРИЯ	КОНТРАЛАТЕРАЛЬНАЯ ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ОКСИМЕТРИЯ/ ЛЕГКАЯ ГИПЕРЕМИЯ
72,16±3,5	75,34±7,5/есть
56,9±8,0	61,09±6,5/нет

Примечание: верхняя строка – после курса Мексидола®; нижняя строка – без применения Мексидола®.

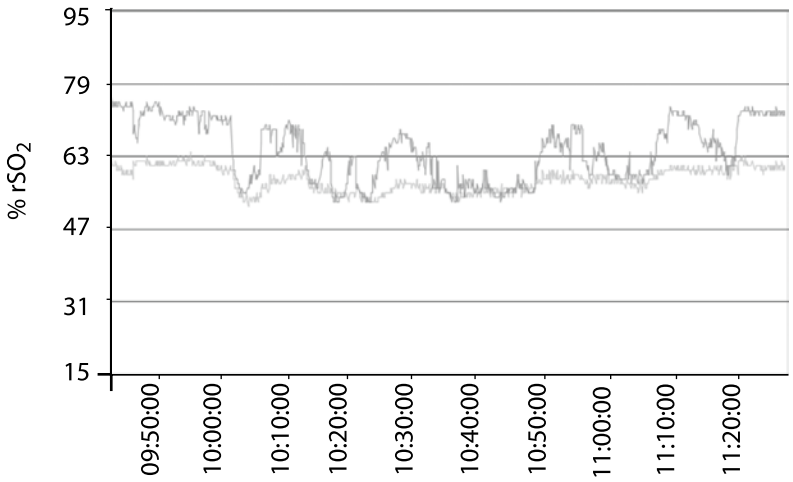
Рис. 1. Результаты оксиметрии при каротидной эндартерэктомии правой внутренней сонной артерии у больного Ч. в условиях введения (в том числе интраоперационного) препарата Мексидол®



Channel	rSO_2 Range	Baseline	Avg rSO_2
Ch1	68–90	79	80
Ch2	64–88	73	73

Примечание: Channel – канал записи с первого (Ch1) и второго (Ch2) датчика оксиметра; rSO_2 – регионарная сатурация кислорода; Baseline – основная линия, показывающая среднюю сатурацию кислорода за все время записи; Avg rSO_2 – (averaging-усредненное) – показание сатурации кислорода в конце операции.

Рис. 2. Результаты оксиметрии при каротидной эндартерэктомии правой внутренней сонной артерии у больного М. в условиях без введения Мексидола®



Channel	rSO_2 Range	Baseline	Avg rSO_2
Ch1	52-64	57	57
Ch2	53-76	63	64

Примечание: Channel – канал записи с первого (Ch1) и второго (Ch2) датчика оксиметра; rSO_2 – регионарная сатурация кислорода; Baseline – основная линия, показывающая среднюю сатурацию кислорода за все время записи; Avg rSo_2 (averaging-усредненное) – показание сатурации кислорода в конце операции.

В момент пережатия внутренней сонной артерии уровень оксигенации мозга ипсилатерально опустился до удовлетворительного (63%) и в дальнейшем повысился до весьма достаточного (79%), что, по-видимому, соответствовало включению сукцинатного оксилительного шунта каскада дыхательных митохондриальных ферментов (цикл Робертса). В то же время контралатерально зарегистрирована умеренная гиперемия мозга (rSO_2 87–89%), что, по-видимому, соответствовало усилению коллатерального кровоснабжения. В целом показатели церебральной оксиметрии на обоих каналах колебались в пределах нормальных в течение всей операции (64–80%).

Показатели исходного насыщения гемоглобина кислородом на обоих каналах (ипси- и контралатерально) находились на низком уровне (52–53% rSO_2), что, с одной стороны, по-видимому, отражало тканевую гипоксию при хронической ишемии мозга (дисциркуляторная энцефалопатия 2–3 ст.), с другой стороны, указывало на допустимость оперативного вмешательства (rSO_2 не ниже 40%). В ходе операции отмечались значительные (от 53 до 71%) колебания показаний церебральной оксиметрии. Интересно, что контралатерально гипоксия была даже более выраженной (57%), чем ипсилатерально (63%), и датчик не регистрировал усиления коллатерального кровоснабжения мозга ни после пережатия внутренней сонной артерии, ни после восстановления кровотока.

Исходное клинико-неврологическое состояние больных характеризовалось общемозговыми жалобами, рассеянной и резидуальной очаговой неврологической симптоматикой. Для выполнения психологических тестов отобраны больные без дизартрий, парезов кистей, выраженных статолокомоторных нарушений и нарушений зрения. Тест рисования часов с разным темпом, но выполнили практически все больные на уровне 2–3 баллов. Сложное словосочетание (тест СС) удавалось воспроизвести только 20% обследованным. Тест из 3 слов выполнили 45% больных и только на 2 балла. В целом это позволяло диагностировать умеренные когнитивные нарушения у 55% больных, что соответствовало и данным других исследователей. После КЭ общемозговая и микроорганическая неврологическая симптоматика дисциркуляторной энцефалопатии уменьшились практически у всех (у 99 из 109) больных: головокружения, головные боли, шум в ушах, кохлеовестибулярные нарушения, пошатывание в позе Ромберга, синкопальные состояния, исчезли анизокория, слабость конвергенции, неравномерность носогубных складок и т.п. Очаговая постинсультная симптоматика уменьшилась незначительно.

Ранее наши исследования (Головкин В.И. и др., 2011) показали, что прогрессирование хронической ишемии мозга характеризуется не столько нарастанием очаговой неврологической симптоматики, сколько увеличением соматической патологии в форме синдрома взаимного отягощения, и то, что фатальным ишемическим инсультам предшествует развитие дементного синдрома. В связи с этим на 7 день после КЭ, т.е. к моменту выписки больных из стационара, у 56 больных (25 из первой, 31 из второй группы) было проведено повторное нейропсихологическое тестирование. Отмечено некоторое улучшение средних показателей психологических тестов (тест СС и тест 3 слов выполнили в первой группе 60%, во второй – 25%, по сравнению с 45 и 20% исходного результата соответственно), при этом одни пациенты улучшили свои результаты, а другие ухудшили. Это, возможно, объяснялось появлением локальных послеоперационных нежелательных явлений: раневая алгезия, лицевые дизэстезии, порезы веточек черепных нервов или эмоциональной неудовлетворенностью своим состоянием. Более объективные и достоверно различные были результаты теста Шульте в обеих группах (*табл. 3*).

Поскольку все пациенты были мотивированы исследователем на выполнение предложенного теста, то концентрация внимания оказалась достаточной, т.е. в пределах возрастной нормы (40–50 с). Степень врабатываемости и психическая устойчивость были ниже желаемой, т.е. >1,0. На 7-е сутки после КЭ показатели теста Шульте практически не изменились. После интенсивного курса мексидола, обеспечившего антигипоксантную защиту мозга при КЭ, у больных достоверно повысилась работоспособность, по-видимому, за счет концентрации внимания и психической устойчивости. Количество ошибок по всем 5 таблицам Шульте исходно было от 4 до 10 в обеих группах больных; после лечения этот показатель в первой группе снизился до 5, и во второй – до 6–8.

В группе больных с ранней и отложенной КЭ ОНМК представлены транзиторной ишемической атакой (5 сл.), ТМС (4 сл.), малым (3 сл.) и завершенным ишемическим атеротромботическим инсультом (7 сл.).

Все больные с отложенной КЭ имели уровень стенозирования ВСА 76,96% (70–90%), системные поражения сосудов, сопутствующие заболевания (риск середчно-сосудистых осложнений 4 ст.): АКШ, ФП, экстрасистолию с 5 градацией по Ryan, ОАСНК, серию ТМС и ТИА с гемигипестезией или гемипарезом, MMSE 27 б., повторные инсульты в анамнезе с кистозно-глиозными изменениям вещества мозга, нестабильную стенокардию, сахарный диабет 2 типа с содержанием HbA1c 6,4%, а также максимальные диаметры инфарктов мозга 4,1– 4,9–8,0 см. Показатели по шкале NIHSS составляли 11–12 баллов, дееспособность по модифицированной шкале Рэнкина – 3–4 балла.

Неврологическая симптоматика ОНМК у всех 19 больных в течение года постепенно регресси-

Таблица 3. Влияние Мексидола® на выполнение теста Шульте больными дисциркуляторной энцефалопатией

КАТЕГОРИЯ БОЛЬНЫХ	ПОКАЗАТЕЛИ ТЕСТА ШУЛЬТЕ		
	ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАБОТЫ (С)	СТЕПЕНЬ ВРАБАТЫВАЕМОСТИ	ПСИХИЧЕСКАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ
Каротидная эндартерэктомия	43,6±1,0	1,03±0,15	1,01±0,2
	46,0±2,0	1,04±0,21	0,96±0,4
Каротидная эндартерэктомия + Мексидол®	43,2±3,0 (1)	1,06±0,3	1,04±0,22 (3)
	34,0±4,0 (2)	1,12±0,5	0,80±0,04 (4)

Примечание: верхние строчки в каждой категории – до, нижние – после лечения; p_{1-2} <0,05; p_{3-4} <0,05.

ровала: через 14 дней после КЭ – у 67,5%, через 6 мес – у 81,7% и через 12 мес – у 90% больных. Это касалось афатических, чувствительных, пирамидных двигательных и гиперкинетически атактических нарушений. В течение года ни у одного из 19 больных не было случаев острого инфаркта миокарда, ОНМК или других сосудистых событий, потребовавших госпитализации.

Использованная нами церебральная оксиметрия в процессе КЭ позволяет непрерывно регистрировать уровень тканевой оксигенации, определять возможности коллатерального кровообращения и момент гиперперфузии мозга, что в настоящее время следует считать обязательным для мониторинга хирургических реваскуляризаций (Гавриленко А.В. и др., 2002; Караськов А.М. и др., 2010). Важно, что при применении антигипоксантной защиты мозга увеличение перфузии на стороне операции не привело к ущербу кровообращения интактного полушария, как это наблюдается часто при КЭ (Карпенко А.А. и др., 2011). Некоторое уменьшение общемозговой и микроорганической неврологической симптоматики, характерной для дисциркуляторной энцефалопатии 3 ст., отмечено у больных обеих групп, однако психологические тесты пациенты первой группы выполняли существенно лучше: быстрее находили цифры в таблицах Шульте, меньше делали ошибок, больше воспроизводили слов, а сложное словосочетание повторяли 60% из них (против 25% больных во второй группе). Таким образом, результаты нейропсихологического обследования, с одной стороны, позволяют диагностировать умеренные когнитивно-мнестические нарушения (Яхно Н.Н., 2004) при стенозирующем церебральном атеросклерозе, с другой стороны, показывают эффективность Мексидола® в повышении работоспособности, улучшении краткосрочной памяти и теменных комбинаторных функций.

Если профилактический характер ранней (а в части случаев неотложной) КЭ не вызывает удивления и соответствует прогнозу Европейской инсультной организации (ESO, 2008), то результаты отложенной КЭ, по нашим наблюдениям, превышают таковые, указанные в Российских национальных рекомендациях 2013 г. Так, срок выполнения операции сокращен с 6–8 и даже 12 недель, рекомендованных в 2007 г., до 4, что соответствует международной практике (Noronen K. et al., 2012), площадь инфаркта мозга превышает 2,5 см, балл по шкале инсульта – больше 10, по шкале дееспособности – 3–4 балла. В целом эффективность интервенции достигает 100% вместо допускаемых по NIHSS 60–70%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение только «хирургической санации» не может решить полностью проблему прекращения ишемии мозга при стенозах брахиоцефальных артерий. Целесообразно использовать медикаментозное сопровождение хирургических вмешательств, в частности интенсивный курс Мексидола®. Мексидол® в дозе 1000 мг/сут в качестве антигипоксантного обеспечения КЭ у больных стенозирующим атеросклерозом экстрацеребральных артерий существенно уменьшает степень гипоксии мозга, позволяет сокращать время операции, улучшает неврологический статус больных и выполнение ими психологических тестов в послеоперационном периоде. Как ранняя, так и отсроченная КЭ при соблюдении критериев отбора больных для оперативной реваскуляризации и обеспечении их современной цитопротекцией (Мексидол®) могут носить профилактический характер и способствовать регрессу неврологической симптоматики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cunningam E.J., Bond R., Mehta Z. The European Carotid Surgery Trial lists Collaborative Group. Long-term durability of carotid endarterectomy for symptomatic stenosis and risk factors for late postoperative stroke. Stroke. 2002; 33: 2658–63.
2. Henderson R.D., Eliasziw M., Fox A.J. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. Angiographically-defined collateral circulation and the risk of stroke in patients with severe carotid artery stenosis. Stroke. 2000; 31: 128–132.
3. Свистов Д.В., Храпов К.Н. Периоперационный мониторинг при каротидной эндартерэктомии. Прогресс и проблемы в лечении заболеваний сердца и сосудов. СПб., 1997. С. 208.
4. Ковалев С.В. Анестезиологическое обеспечение операций каротидной эндартерэктомии. Доступно: http://www.vanevski.com/ FEEA Seminars/seminar2/L36,ppt
5. Чеснокова Н.П., Понукалина М.В., Бизенкова М.Н. Молекулярно-клеточные механизмы цитотоксического действия гипоксии. Патогенез гипоксического некробиоза. Современные наукоемкие технологии. 2006. № 7. С. 32–40.
6. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов (обзор). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. № 12. С. 86–90.
7. Федин А.И. Современная концепция патогенеза и лечения острой ишемии мозга. Мат. конф. «Лечение ишемии мозга». М., 2001. С. 5–23.
8. Eckstein H.H. et al. The Carotid Surgery for Ischemic stroke trial: a prospective observational study on carotid endarterectomy in the early period after ischemic stroke. J. Vasc. Surg. 2002; 36(5): 997–1004.
9. Gasecki A.P. Early endarterectomy for severe carotid artery stenosis after a nondisabling stroke/ A.P. Gasecki et al. J. Vasc. Surg. 1994; 20(2): 214–19.
10. Головкин В.И., Сокуренко Г.Ю., Андрейчук К.А., Светликов А. В., Шаповалов А.С., Попова Л.О. Неврологический годовой катамнез ранней и отложенной каротидной эндартерэктомии у пожилых больных. Мат. конф. «Дегенеративные и сосудистые заболевания неврной системы». Спб., 2016. 18–19 нояб. С. 79–81.
11. Головкин В.И., Жулев Н.М., Привалова М.А. Трехлетняя выживаемость больных пожилого и старческого возраста, перенесших ишемический инсульт. Вестник СПб МАПО. 2011. Т. 3. № 1. С. 54–58.
12. Гавриленко А.В., Караваев Б.И., Бондаренко А.В. Церебральная оксиметрия и каротидная эндартерэктомия: контроль уровня оксигенации головного мозга в период оперативного вмешательства и оценка его эффективности. Ангиология и сосудистая хирургия. 2002. № 1. С. 67–71.
13. Караськов А.М., Левичева Е.Н., Каменская О.В. Возможности церебральной оксиметрии в оценке эффективности коллатерального кровообращения головного мозга при проведении каротидной эндартерэктомии. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2010. № 6. С. 37–41.
14. Карпенко А.А., Левичева Е.Н., Стародубцев В.Б. Оценка защиты мозга с помощью церебральной оксиметрии при операциях каротидной эндартерэктомии. Ангиология и сосудистая хирургия. 2011. № 1. С. 113–117.
15. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные расстройства в пожилом возрасте. Неврологический журнал. 2004. Т. 9. № 1. С. 4–8.
16. Noronen K. et al. Decreasing the delay to carotid endarterectomyin symptomatic patients with carotid stenosis e outcome of an intervention. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2012; 44: 261–66.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В ПРАКТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ТЕРАПЕВТА

О.В. ДОЦЕНКО
ООО Санаторий «Аксаковские зори»

Цель исследования – изучение влияния Мексидола® на симптомы заболеваний сердечно-сосудистой системы в сочетании с санаторно-курортным лечением.

Материал и методы. Обследованы 32 больных, преимущественно в возрасте 59–80 лет, с различными кардиоваскулярными заболеваниями. Больные были рандомизированы в 2 группы: первая группа, помимо санаторно-курортного лечения, получали Мексидол, вторая – только санаторно-курортное лечение.

Результаты. В группе пациентов, получавших наряду с санаторно-курортным лечением препарат Мексидол®, при сопоставлении со второй группой было зарегистрировано достоверно большее число случаев улучшения за период наблюдения. На фоне приема Мексидола® отмечен более быстрый регресс головных болей, головокружения, шума в ушах, стабилизация АД, быстрое купирование болевого синдрома при стенокардии напряжения, улучшение общего самочувствия. Случаи отсутствия эффекта терапии в первой группе, в отличие от второй, не встречались.

Заключение. Опробованная тактика лечения положительно влияет на динамику состояния пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и характеризуется отсутствием нежелательных явлений, что позволяет назначать препарат Мексидол® в санаторно-курортных условиях.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, санаторно-курортное лечение, Мексидол®.

Целью исследования стало изучение влияния препарата Мексидол® на симптомы заболеваний сердечно-сосудистой системы в сочетании с санаторно-курортным лечением.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были проведены наблюдения 32 больных, преимущественно в возрасте 59–80 лет. Для определения эффективности Мексидола® в общем комплексе восстановительной терапии больные были рандомизированы в 2 группы. Первую группу составили пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: артериальной гипертензией, ИБС, стенокардией напряжения 2 функционального класса, цереброваскулярной болезнью, последствиями перенесенного ишемического инсульта, постинфарктным кардиосклерозом. Пациенты из этой группы получали Мексидол® парентерально по 5 мл (внутривенно капельно, внутривенно струйно, внутримышечно) в течение 10 дней, с дальнейшим переходом на пероральный прием препарата по 125 мг 3 раза/сут в течение 1,5 мес. Одновременно эта группа получала санаторно-курортное лечение в соответствии со стандартами санаторно-курортной помощи: бальнеотерапию (ванны, циркулярный душ), физиотерапию (лазеротерапию, светолечение на аппарате «Биоптрон», дарсонвализацию, синусоидальные модулированные токи, шунгитолечение, сухие углекислые ванны, спелеотерапию, климатотерапию).

Вторую группу пациентов сформировали больные, которые получали только санаторно-курортное лечение без применения препарата Мексидол®.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка состояния пациентов проводилась в 1-й день от начала терапии (первый визит), на 3-й день (второй визит), на 7-й день (третий визит). Оценивалось общее состояние, субъективные и объективные данные: пациентам проводились пальпация, аускультация, перкуссия, измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений, ЭКГ, сатурация кислорода, осмотр невролога. Нежелательных явлений в течение исследования не выявлено.

В группе пациентов, получавших наряду с санаторно-курортным лечением препарат Мексидол®, при сопоставлении со второй группой было зарегистрировано достоверно большее число случаев улучшения за период наблюдения. На фоне приема Мексидола® отмечен более быстрый регресс таких симптомов, как головные боли, головокружение, шум в ушах, стабилизация АД, быстрое

купирование болевого синдрома при стенокардии напряжения, улучшение общего самочувствия. Случаи отсутствия эффекта терапии в первой группе, в отличие от второй, не встречались.

Результат проведенных исследований подтверждает высокую эффективность и безопасность применения препарата Мексидол® для лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в сочетании с санаторно-курортным лечением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, опробованная тактика лечения положительно влияет на динамику состояния пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями и характеризуется отсутствием нежелательных явлений, что позволяет назначать препарат Мексидол® в санаторно-курортных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Румянцева С.А., Силина Е.В., Свищева С.П., Корюкова И.В., Шучанин О.Г., Елисеев Е.В. Коррекция головокружений у больных с ишемией мозга. РМЖ. 2008. № 16. С. 1087.
2. Андреева Г.В., Горбунов В.М., Жигарева И.П. и соавт. Распространенность и наиболее частые причины возникновения головокружения у больных со стабильной артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. № 2. С. 17–24.
3. Техника и методики физиотерапевтических процедур (справочник). Под ред. В.М. Боголюбова. Москва, 2004. С. 74, 117, 302.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНСУЛЬТ

О.Н. КРЮЧКОВА, Е.А. ИЦКОВА, Э.Ю. ТУРНА, Ю.А. ЛУТАЙ, Е.А. КОСТЮКОВА
Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь

Цель исследования – изучение влияния препарата Мексидол® на динамику когнитивных нарушений у больных персистирующей и постоянной фибрилляцией предсердий (ФП) с кардиоэмболическим инсультом в анамнезе.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 30 пациентов в среднем возрасте 68,7±2,0 года с постоянной и персистирующей формами ФП, перенесших кардиоэмболический ишемический инсульт более 1 года назад. Контрольную группу составили 30 пациентов с синусовым ритмом, перенесших ишемический инсульт более 1 года назад. У всех больных ФП с целью нейропротекции применялся Мексидол® по 200 мг внутривенно капельно в течение 10 дней с последующим использованием препарата в дозе 125 мг 3 раза/сут в течение 30 дней. Все пациенты основной группы получали пероральные антикоагулянты, ингибиторы АПФ, статины. У части пациентов применялись бета-адреноблокаторы, дигоксин, амиодарон, индапамид, амлодипин. Наличие проявлений умеренного когнитивного расстройства оценивали по данным опросника самооценки памяти.

Результаты и заключение. У пациентов, перенесших ишемический инсульт, ФП способствует формированию достоверно более выраженных когнитивных нарушений. Применение Мексидола® способствует повышению активности, физической и умственной работоспособности, снижению утомляемости, головной боли, шума в ушах, улучшению внимания и памяти у этой категории пациентов. Проведение минимального нейропсихологического исследования объективно показало положительную динамику состояния когнитивных функций у пациентов с ФП и кардиоэмболическим инсультом в анамнезе после проведенного лечения с использованием Мексидола®.

Ключевые слова: когнитивные расстройства, фибрилляция предсердий, нейропротекция, Мексидол®.

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из самых частых и прогностически неблагоприятных нарушений ритма. Уровень распространенности ФП у лиц старше 20 лет составляет около 3%, причем частота этого заболевания неуклонно прогрессирует с возрастом, и у пациентов старших возрастных групп достигает 25% случаев наблюдений. ФП независимо связана с 2-кратным увеличением риска смерти от всех причин у женщин и 1,5-кратным у мужчин, что обусловлено прежде всего повышением смертности в результате развившихся инсульта и сердечной недостаточности.

Современные исследования показывают, что 20–30% всех инсультов обусловлены ФП. Возрастающей проблемой становится увеличение частоты выраженных когнитивных нарушений и развития сосудистой деменции у больных ФП. Эти изменения, кроме острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), наиболее вероятно могут быть обусловлены бессимптомной микроэмболизацией мозговых артерий и гипоперфузией головного мозга из-за снижения сердечного выброса. Данные исследований с компьютерной визуализацией головного мозга продемонстрировали высокую частоту перенесенных лакунарных инфарктов и поражения белого вещества мозга у больных ФП. Развитию когнитивных нарушений способствуют также формирующиеся в процессе старения инволютивные изменения головного мозга и влияние часто ассоциирующихся с ФП таких самостоятельных факторов риска когнитивной дисфункции, как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет и дислипидемия.

Предупредить развитие когнитивных нарушений или сосудистой деменции у больных ФП не может даже адекватно подобранная терапия пероральными антикоагулянтами, в связи с чем актуальным является поиск эффективных методов нейропротекции у этой категории пациентов.

Целью нашего исследования стало изучение влияния препарата Мексидол® на динамику когнитивных нарушений у больных персистирующей и постоянной ФП с кардиоэмболическим инсультом в анамнезе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 30 пациентов (19 женщин и 11 мужчин) в возрасте 60–75 лет (средний возраст 68,7±2,0 года) с постоянной и персистирующей формами ФП, перенесших кардиоэмболический ишемический инсульт более 1 года назад. Контрольную группу составили 30 пациентов с синусовым ритмом, перенесших ишемический инсульт более 1 года назад, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой исследования.

Всем больным проводилось клиническое, лабораторное и инструментальное обследование в соответствии с клиническими рекомендациями. Наличие проявлений умеренного когнитивного расстройства оценивали по данным опросника самооценки памяти. Количество баллов более 45 позволяло заподозрить когнитивные нарушения.

До лечения и после курса применения препарата Мексидол® объективно оценивали умеренное когнитивное нарушение, проводя минимальное нейропсихологическое исследование по методике «Мини-Ког» на способность запомнить и повторить три слова до и после выполнения теста «Часы». У всех больных ФП с целью нейропротекции применялся Мексидол® по 200 мг внутривенно капельно в течение 10 дней с последующим использованием препарата в дозе 125 мг 3 раза/сут в течение 30 дней. Все пациенты основной группы получали пероральные антикоагулянты, ингибиторы АПФ, статины. У части пациентов применялись бета-адреноблокаторы, дигоксин, амиодарон, индапамид, амлодипин.

Критерием исключения из исследования служили клинические проявления сосудистой деменции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенное исследование показало, что по данным теста самооценки памяти умеренное когнитивное расстройство наблюдалось у всех 30 больных ФП, перенесших кардиоэмболический инсульт. В группе контроля, несмотря на перенесенный ишемический инсульт, количество баллов более 45 по данным теста самооценки памяти было выявлено только у 24 больных. По результатам опросника самооценки памяти в основной группе средний балл составил 48,29, что было достоверно выше, чем в группе контроля (42,26 балла, $p < 0,05$).

Объективная оценка позволила подтвердить умеренное когнитивное расстройство у всех больных основной группы исследования. По данным минимального нейропсихологического исследования они не смогли воспроизвести ранее запомненные слова, на рисунке у них наблюдались заметные отклонения в положении стрелок или цифр на циферблате часов. При этом ни одного из ранее запомненных слов не смогли воспроизвести 14 (46,7%) пациентов с ФП. Только одно слово вспомнили 9 (30%) больных, 2 слова из 3 – 7 (23,3%) больных. В группе контроля объективная оценка позволила подтвердить умеренное когнитивное расстройство у 22 (73,3%) больных, что достоверно меньше аналогичного показателя в группе больных ФП ($p < 0,05$).

Субъективное улучшение состояния все больные ФП отметили уже через 7–8 дней лечения: наблюдалось повышение активности, физической и умственной работоспособности, снижение утомляемости, головной боли, шума в ушах. После проведенного лечения с использованием Мексидола® большинство пациентов субъективно отмечало улучшение внимания и памяти. Также наблюдалось снижение «тугоподвижности» мышления, повышение способности пациентов концентрировать внимание на выполняемой работе. Дополнительным эффектом стало улучшение у большинства пациентов контроля артериального давления (АД) и снижение его вариабельности по данным амбулаторного самоконтроля.

Повторное проведение минимального нейропсихологического исследования объективно подтвердило положительную динамику состояния когнитивных функций у пациентов с ФП и кардиоэмболическим инсультом в анамнезе после проведенного лечения с использованием Мексидола®. Уменьшилось количество больных, которые не смогли воспроизвести полностью или часть ранее запомненных слов после выполнения теста «Часы». Ни одного слова из ранее запомненных не воспроизвели только 11 (36,6%) больных. 1 слово из 3 вспомнили 9 (30%), 2 слова – 8 (26,7%) пациентов. 2 пациента (6,7%) правильно воспроизвели все запомненные слова. На выполненном рисунке у всех пациентов основной группы исследования значительно уменьшились неточности в положении стрелок или цифр на циферблате часов.

Подводя итоги исследования, следует отметить, что характерные для ФП изменения церебральной гемодинамики способствуют формированию хронической ишемии головного мозга, клинически проявляющейся когнитивными расстройствами различной степени выраженности. Реализуемый при этом каскад биохимических реакций способствует формированию ацидоза клеток мозга и накоплению недоокисленных продуктов, нару-

шению функций и структур клеточных мембран, снижению энергетических ресурсов нейронов. Развитие оксидативного стресса приводит к модификации структуры и функции нейронов, а в перспективе и к их гибели, что морфологически проявляется изменениями белого вещества головного мозга. Клетки головного мозга наиболее уязвимы и чувствительны к действию свободных радикалов, а поступление антиоксидантных агентов из кровеносного русла к нейронам при развивающейся ишемии резко снижено. В связи с этим попытка нейропротекции, основанной на антиоксидантном и антигипоксантном эффектах, у больных ФП, перенесших кардиоэмболический инсульт, патогенетически обоснована.

Действие Мексидола®, обладающего антиоксидантным и мембраностабилизирующим эффектами, способствует подавлению перекисного окисления липидов, повышению активности супероксиддисмутазы, восстановлению активности ферментов клеточной мембраны. Нейропротекторные эффекты Мексидола® у пациентов с различными проявлениями острой и хронической ишемии головного мозга достаточно широко изучены. Применение Мексидола® в реальной клинической практике показало наличие у него ноотропного эффекта и положительного действия на когнитивные функции. ФП у пациентов, перенесших ишемический инсульт, является значимым фактором быстрого прогрессирования сосудистой деменции. В связи с этим результаты проведенного исследования, показавшего объективное улучшение умственной работоспособности и концентрации внимания даже после короткого курса применением Мексидола®, могут послужить основой для рекомендации использования этого препарата в комплексной терапии у пациентов с ФП и проявлениями когнитивных нарушений.

Безусловно, эффективность Мексидола® при ФП может и должна быть изучена более подробно, так как вероятно, что применение этого препарата у больных, не переносивших кардиоэмболический инсульт, может оказать более значимый эффект на ранние, начальные проявления когнитивного дефицита или даже предупредить их развитие. Кроме того, универсальный антиоксидантный и мембраностабилизирующий механизм препарата у пациентов с ФП может оказать и кардиопротекторное действие. Актуальным может стать изучение возможности предупреждения развития и прогрессирования аритмогенной кардиопатии при использовании Мексидола® у больных ФП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У пациентов, перенесших ишемический инсульт, наличие ФП способствует формированию достоверно более выраженных когнитивных нарушений.
2. Результаты минимального нейропсихологического исследования по методике «Мини-Ког» у больных ФП демонстрируют объективную положительную динамику когнитивных функций на фоне применения Мексидола®.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абраменко Ю.В. Оценка клинической эффективности, вазоактивного и метаболических эффектов мексидола у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией. Журнал неврологии и психиатрии. 2011. № 1. С. 35–41.
2. Гимоян Л.Г., Силванян Г.Г. Нарушение когнитивных функций: актуальность проблемы, факторы риска, возможности профилактики и лечения. Архив внутренней медицины. 2013. № 2. С. 35–40.
3. Деменко Т.Н., Чумакова Г.А., Чугунова Ю.В. Особенности когнитивной функции у пациентов с фибрилляцией предсердий. Анналы аритмологии. 2015. Т. 12. № 4. С. 215–224.
4. Дроздова Т.В., Фитьмова О.А., Фитьмова А.А. Роль мексидола в терапии умеренных когнитивных расстройств в рамках проявления хронической недостаточности мозгового кровообращения. Фарматека. 2012. № 14. С. 97–103.
5. Захаров В.В., Локшина А.Б. Когнитивные нарушения в общеклинической практике. М., 2009. 8 с.
6. Захаров В.В. Медикаментозные и немедикаментозные методы коррекции когнитивных нарушений. Consilium medicum. Неврология. 2014. № 2. С. 24–91.
7. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Российский кардиологический журнал. 2013. № 4. С. 1–100.
8. Чефранова Ж.Ю., Макротова Т.А., Удачин В.А., Колединцева Е.В. Оценка эффективности применения мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом. Журнал неврологии и психиатрии. 2012. № 4. С. 49–52.
9. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal. 2016; 37(38): 2893–62.
10. Prince M., Bryce R., Albanese E. et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and meta-analysis. Alzheimers Dement. 2013; 9(1): 63–75.

НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ГИПЕРТОНИИ

О.С. КУСОНСКАЯ
МУЗ «Городская клиническая больница № 4», г. Рязань

Цель исследования – определение эффективности нейропротекторного действия препарата Мексидол® при гипертонической болезни.

Материал и методы. Обследуемые 23 пациента с гипертонической болезнью в возрасте 45–60 лет были разделены на 2 группы: 12 больных первой группы, которые, помимо антигипертензивных препаратов, получали препарат Мексидол® (внутримышечно 10 дней, перорально в последующие 30 дней), у 11 больных второй группы применялись только антигипертензивные препараты. Также всем больным из двух групп по показаниям были назначены антиагрегантные препараты и статины.

Результаты. К 10-му дню лечения у пациентов первой группы, закончивших инъекционную терапию Мексидолом®, отмечалось уменьшение большинства клинических проявлений, тогда как у больных второй группы оно было выражено незначительно. В конце исследования у всех пациентов первой группы купировались такие клинические проявления, как головная боль, головокружение, тяжесть в голове, слабость, утомляемость. Во второй группе через месяц терапии процент больных, у которых сохранились вышеописанные симптомы, был значительно выше.

Заключение. Препарат Мексидол® является эффективным, безопасным, патогенетически обоснованным нейропротекторным средством при комплексном лечении гипертонической болезни.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, нейропротекция, Мексидол®.

Артериальная гипертония (АГ) служит важнейшим фактором риска развития острых и хронических форм нарушения мозгового кровообращения. Хронические формы сосудистой патологии головного мозга составляют значительную часть цереброваскулярной патологии и являются одной из наиболее актуальных проблем современной неврологии. Поражая значительное количество пожилых людей и значительный процент пациентов старшего трудоспособного возраста, эта группа патологий представляет серьезную угрозу не только нормальной жизнедеятельности, но и самой жизни больного. Длительно существующая, особенно неконтролируемая, АГ обусловливает в связи с хроническим нарушением кровообращения в мозге развитие гипертонической энцефалопатии. При этом в отсутствие лечения закономерно развивается атеросклероз мозговых артерий, что способствует дальнейшему ухудшению кровоснабжения головного мозга и прогрессированию гипертонической энцефалопатии. Гипертоническая энцефалопатия относится к важнейшим медико-социальным проблемам, поскольку приводит к различным неврологическим, психоэмоциональным и когнитивным нарушениям, вследствие чего больные теряют трудоспособность, социальную адаптацию, становятся зависимыми от окружающих.

Задача врача, как невролога, так и терапевта, кардиолога, семейного врача, – оказать профилактическое воздействие на развитие гипертонической энцефалопатии или замедлить темп ее прогрессирования. Особое место занимают вопросы сохранения трудоспособности, качества жизни, профилактики и лечения когнитивных нарушений. В связи с этим особое внимание привлекают средства с нейропротекторным влиянием, среди которых важное место занимает отечественный препарат Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат).

В настоящее время доказана роль оксидантного стресса в повреждении вещества мозга при сосудистых церебральных заболеваниях, связанных с нарастающим накоплением в условиях ишемии недоокисленных форм кислорода, обладающих токсическим действием по отношению к мембранам нейронов. Мексидол® уменьшает выраженность оксидантного стресса. Активная молекула препарата состоит из двух связанных и функционально значимых соединений: 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и янтарной кислоты. Наличие 3-гидроксипиридина в структуре Мексидола® обеспечивает комплекс его антиоксидантных и мембранотропных эффектов, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов, что принципиально отличает этот препарат от других средств, содержащих янтарную кислоту. В свою очередь, наличие сукцината в структуре Мексидола® отличает его

от эмоксипина и других производных 3-оксипиридина, поскольку сукцинат функционально значим для многих процессов, протекающих в организме, и, в частности, является субстратом для повышения энергетического обмена в клетке.

Сочетание в структуре Мексидола® двух соединений с необходимыми свойствами обеспечивает его хорошую проходимость через гематоэнцефалический барьер, высокую биодоступность и воздействие на различные мишени, следствием чего является широкий спектр эффектов препарата и высокий терапевтический потенциал.

Установлено, что Мексидол® *in vitro* подавляет развитие глумат-индуцируемой нейротоксичности, аскорбатзависимого (неферментативного) и НАДФН2-зависимого (ферментативного) железоиндуцируемого перекисного окисления липидов, в высоких концентрациях обладает способностью связывать супероксидный анион-радикал, значительно повышает активность Se-зависимой глутатионпероксидазы, снижает активность индуцибельной NO-синтазы и не влияет на активность глутатион-SH-трасферазы, каталазы и нейрональной NO-синтазы. Данные эффекты лежат в основе антиоксидантного и антигипоксического действия препарата.

Мексидол® – препарат с поликомпонентным, мультитаргетным (multi-targets) механизмом действия. К основным его фармакодинамическим свойствам относятся антиоксидантное и мембранотропное действие, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецептов и мембраносвязанных ферментов, восстанавливать нейромедиаторный баланс, повышать энергетический статус клетки.

Учитывая патогенез развития острой и хронической цереброваскулярной патологии, коррекция оксидантного стресса служит обязательным патогенетическим компонентном нейропротекции.

На основании данных о влиянии гипертонии на развитие разных форм хронических сосудистых заболеваний головного мозга было проведено исследование, **целью** которого стало определение эффективности нейропротекторного действия препарата Мексидол®.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе поликлинического отделения МУЗ «Городская клиническая больница № 4» г. Рязани было проведено исследование по изучению клинической эффективности Мексидола® в качестве нейропротекторного препарата в лечении гипертонической болезни. Под наблюдением находились 23 пациента (мужчины и женщины в возрасте 45–60 лет), проходивших амбулаторное лечение по поводу обострения гипертонической болезни. Все больные были обследованы согласно стандартному протоколу, а также проконсультированы смежными специалистами в зависимости от спектра жалоб, анамнестических данных и результатов обследования.

Основными жалобами исследуемых пациентов были головные боли, головокружение, тяжесть в голове, слабость, чувство усталости после обычной нагрузки, быстрая утомляемость, раздражительность.

Обследуемые 23 пациента были разделены на 2 группы:

- в первую группу вошли 12 пациентов, которые, помимо антигипертензивных препаратов, получали препарат Мексидол® по 5 мл внутримышечно ежедневно в течение 10 дней, затем были переведены на пероральный прием этого препарата в дозировке 250 мг 3 раза в день на 30 дней;
- пациенты второй группы в количестве (n=11) получали только антигипертензивные препараты.

Также всем больным из двух групп по показаниям были назначены антиагрегантные препараты и статины.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования оценивалась эффективность лечения, сравнивались результаты в двух группах, исходя из оценки динамики основных клинических симптомов заболевания, изученных через 7–10 дней лечения (после окончания инъекционной терапии Мексидолом® у первой группы) и через 1 мес после лечения (*табл.*).

К 10-му дню лечения у пациентов первой группы, закончивших инъекционную терапию Мексидолом®, отмечалось уменьшение большинства клинических проявлений, тогда как у больных второй группы ослабление и уменьшение симптомов через 10 дней было выражено незначительно.

В конце исследования у всех пациентов первой группы купировались такие клинические проявления, как головная боль, головокружение, тяжесть в голове, слабость, утомляемость. Во второй группе через месяц терапии процент больных, у которых сохранились вышеописанные симптомы, был значительно выше. Двое больных из второй группы через месяц лечения были направлены на повторную консультацию к неврологу: им был добавлен к лечению Мексидол® по 5 мл внутримышечно 10-дневным курсом с дальнейшим переходом на таблетированную форму в дозировке 250 мг 3 раза в день в течение 1 мес.

Добавим, что в процессе лечения Мексидолом®, как инъекционной, так и пероральной формой, препарат продемонстрировал хорошую перено-

Таблица. Динамика клинических проявлений энцефалопатии у двух групп пациентов на разных этапах исследования

СИМПТОМЫ	1 ГРУППА*			2 ГРУППА**		
	ДО ЛЕЧЕНИЯ, АБС. (%)	ЧЕРЕЗ 10 ДНЕЙ ЛЕЧЕНИЯ, АБС. (%)	ЧЕРЕЗ 1 МЕС ЛЕЧЕНИЯ, АБС. (%)	ДО ЛЕЧЕНИЯ, АБС. (%)	ЧЕРЕЗ 10 ДНЕЙ ЛЕЧЕНИЯ, АБС. (%)	ЧЕРЕЗ 1 МЕС ЛЕЧЕНИЯ, АБС. (%)
Головная боль	12 (100)	2 (16)	0	11 (100)	4 (33)	0
Головокружение	7 (58)	2 (16)	0	6 (55)	3 (27)	2 (18)
Тяжесть в голове	12 (100)	0	0	11 (100)	4 (36)	0
Слабость	12 (100)	1 (8)	0	11 (100)	4 (36)	2 (18)
Утомляемость	10 (83)	1 (8)	0	10 (62,5)	8 (73)	2 (18)

Примечания: * – 1 группа: антигипертензивная терапия + Мексидол®; ** – 2 группа: только антигипертензивная терапия

симость, нежелательных явлений выявлено не было. К числу значимых достоинств препарата следует отнести не только широкий терапевтический спектр и безопасность, но и быстроту действия: значительное уменьшение клинических проявлений астении при его применении отмечается уже на 7–10 день лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что препарат Мексидол® является эффективным, безопасным, патогенетически обоснованным нейропротекторным средством при лечении гипертонической болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бархатов Д.Ю., Коновалов Р.Н., Федин П.А., Гурьев М.Н., Глотова Н.А., Танашян М.М. Эффективность нейропротекции в терапии когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга. РМЖ. 2011. Т. 19. № 30. С. 1884–1889.
2. Воробьева О.В. Оксидантный стресс, ассоциированный с цереброваскулярной дисфункцией: возможности терапии. Фарматека. 2010. № 5. С. 98–102.
3. Воронина Т. А. Отечественный препарат нового поколения – мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение. М., 2004.
4. Инструкция по применению, утвержденная ФС Росздравнадзор.
5. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга. Учеб. пособие. М., 2014.
6. Трофимов В.И., Минеев В.Н., Бручкус Е.А., Зинакова М.К., Щенникова С.В. Роль нейропротекции в терапии гипертонической энцефалопатии. Лечащий врач. 2011. № 9. С. 28–31.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

Л.А. МАКСЮТОВА
ГБУЗ «Областная клиническая больница № 3», офис врачей общей практики, г. Челябинск

Цель исследования – оценка влияния препарата Мексидол® на клинические проявления хронической ишемии мозга, показатели метаболического синдрома и профилактику сердечно-сосудистых осложнений.

Материал и методы. Исследование проводилось в течение 6 мес с участием 20 пациентов в возрасте 59–82 лет, имевших клинические проявления хронической ишемии головного мозга в сочетании с нарушением толерантности к глюкозе и дислипидемией. Две группы исследования в дополнение к антигипертензивной терапии получали Мексидол® по ступенчатой схеме: в первой применялся по 5 мл внутримышечно 10 дней, далее – по 1 таб. (125 мг) 3 раза/сут в течение 3 мес; во второй препарат применялся по 2 мл внутримышечно 10 дней, далее по 1 таб. (125 мг) 3 раза/сут в течение 3 мес.

Результаты. При 10-дневном инъекционном введении Мексидола® (по 2 или 5 мл) с последующим переходом на таблетированный прием сроком до 3 мес препарат положительно влияет на головокружение, общую слабость, снижение активности и утомляемость, способствует профилактике сосудистых осложнений. Препарат в инъекциях в дозе 5 мл на 10% увеличивает результаты в баллах по тесту рисования часов. Применение инъекционного Мексидола® по схеме по 5 мл 10 дней с дальнейшим переходом на таблетированный прием в течение 3 мес приводит к значимому снижению уровня глюкозы (на 10%) и общего холестерина (на 16%). Препарат хорошо переносится пациентами и не требует коррекции режима лечения.

Заключение. Схему применения Мексидола® в инъекциях по 5 мл 10 дней с переходом на таблетированный в течение 3 мес можно рекомендовать как более успешную для коррекции не только проявлений хронической ишемии головного мозга, но и метаболического синдрома.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, метаболический синдром, Мексидол®.

Хроническая ишемия мозга – состояние, характеризующееся ухудшением общего состояния пациента, головокружением, снижением когнитивных функций. Часто она протекает в сочетании с метаболическим синдромом, что усугубляет течение заболевания и повышает риск развития таких осложнений, как острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и острый коронарный синдром (ОКС).

Цель нашего исследования – оценка влияния терапии препаратом Мексидол® на клинические проявления хронической ишемии мозга, показатели метаболического синдрома и профилактику ОНМК и ОКС.

Задачи исследования:

- изучение эффективности и безопасности Мексидола® в терапии хронической ишемии в амбулаторной практике;
- сравнение показателей уровня глюкозы и общего холестерина крови до и после терапии Мексидолом® в различных дозировках;
- выявление дозозависимого эффекта при применении Мексидола®;
- оценка стойкости терапевтического эффекта Мексидола®.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в течение 6 мес с участием 20 пациентов (15 женщин и 5 мужчин) в возрасте 59–82 лет (средний возраст 64±1,2 года), имевших клинические проявления хронической ишемии головного мозга (общая слабость, утомляемость, снижение активности, головокружение, шум в ушах, забывчивость) в сочетании с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и

дислипидемией. Пациенты случайным образом были разделены на 2 группы:

- 1-я группа получала Мексидол® по 5 мл внутримышечно 10 дней, далее по 1 таб. (125 мг) 3 раза/сут в течение 3 мес;
- 2-я группа получала Мексидол® по 2 мл внутримышечно 10 дней, далее по 1 таб. (125 мг) 3 раза/сут в течение 3 мес.

При назначении инъекций Мексидола® учитывалось предпочтение пациентов относительно формы введения препарата.

Все пациенты исходно получали антигипертензивную терапию, так как у всех них при обращении была выявлена артериальная гипертензия, а также лечение статинами по поводу дислипидемии. По поводу НТГ 2 пациентки (по одной из каждой группы) получали метформин, остальные придерживались диеты.

В процессе исследования каждый пациент посещал врача не менее 4 раз. Первый визит включал получение исходных данных, проведение тестов, анализов, назначение лечения. На втором визите, через 10 дней, проводилась первичная оценка эффективности после завершения курса инъекций Мексидола®, выявление побочных реакций. При их отсутствии препарат назначался в таблетках.

Третий визит происходил после завершения лечения. Во время него повторно оценивалась эффективность лечения: клинические проявления хронической ишемии мозга, лабораторные показатели уровня глюкозы и общего холестерина, когнитивные нарушения (тест рисования часов по 10-балльной шкале). Для подсчета результатов использовалась линейно-статистическая регрессия и критерий Стьюдента.

На четвертом визите оценивалась стойкость терапевтического эффекта препарата Мексидол®.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические проявления хронической ишемии головного мозга в виде общей слабости, снижения активности, утомляемости, головокружения регрессировали уже на 10-й день терапии Мексидолом® в обеих группах. Существенных нежелательных эффектов в ходе лечения отмечено не было: у одной пациентки из 1-й группы имели место жалобы на подташнивание и небольшую сухость во рту, выраженность которых не потребовала прекращения лечения или изменения режима дозирования. Кроме этого, несколько пациентов отмечали улучшение памяти и внимания после лечения Мексидолом®. Результаты по тесту рисования часов представлены в *табл. 1.*

В тесте рисования часов до начала лечения и в 1-й, и во 2-й группах пациенты в целом правильно отображали циферблат, но стрелки на их рисунках преимущественно не показывали время правильно. После лечения некоторые пациенты 1-й группы (получавшие Мексидол® в дозе 5 мл) смогли правильно отобразить время с небольшими ошибками в расположении стрелок, тогда как у пациентов 2-й группы этот показатель оказался практически без изменений.

В *табл. 2* показана динамика метаболического синдрома в ходе лечения.

До начала терапии в обеих группах было отмечено повышение уровня глюкозы до верхней

Таблица 1. Тест рисования часов

ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ	1-Я ГРУППА (БАЛЛЫ)	2-Я ГРУППА (БАЛЛЫ)
До лечения	7,1±1,2	7,2±0,9
После лечения	7,9±0,8	7,3±0,7

Таблица 2. Уровни глюкозы и общего холестерина

ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ	1-Я ГРУППА		2-Я ГРУППА	
	ГЛЮКОЗА ВЕНОЗНОЙ КРОВИ	ОБЩИЙ ХОЛЕСТЕРИН	ГЛЮКОЗА ВЕНОЗНОЙ КРОВИ	ОБЩИЙ ХОЛЕСТЕРИН
До лечения	5,6±0,3	6,4±0,7	5,5±0,4	6,5±0,9
После лечения	5,1±0,3	5,4±0,5	5,3±0,3	5,8±0,7

границы нормы (лица с установленным диагнозом сахарного диабета и с превышением уровня >6,0 ммоль/л в исследование не включались). После лечения большее снижение показателя (почти на 10%) отмечено в группе, получавшей Мексидол® в дозе 5 мл.

Общий холестерин был повышен в обеих группах, в связи с чем пациентам также назначали статины. Снижение этого показателя было отмечено в обеих группах: при этом в 1-й группе, получавшей Мексидол® в дозе 5 мл, уровень общего холестерина снизился на 16% от исходного, тогда как во 2-й группе – на 10%.

Отметим, что полученные результаты применения Мексидола® в отношении показателей глюкозы и общего холестерина соответствуют данным литературы.

Никаких осложнений в виде ОНМК и ОКС не было выявлено ни во время лечения, ни спустя 3 мес после.

Важным итогом наблюдения стало подтверждение хорошей переносимости ступенчатой терапии Мексидолом®. В процессе лечения препаратом коррекция основного лечения практически не проводилась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При 10-дневном инъекционном введении Мексидола® (по 2 или 5 мл) с последующим переходом на таблетированный прием сроком до 3 мес препарат оказывает положительное влияние на такие клинические проявления хронической ишемии головного мозга, как головокружение, общая слабость, снижение активности и утомляемость.
2. Мексидол® в инъекциях в дозе 5 мл на 10% увеличивает результаты в баллах по тесту рисования часов, что свидетельствует о коррекции когнитивного дефицита. В меньших дозах (2 мл) это влияние менее заметно.
3. Применение инъекционного Мексидола® по схеме 5 мл 10 дней с дальнейшим переходом на таблетированный прием в течение 3 мес приводит к значимому снижению уровня глюкозы (на 10%) и общего холестерина (на 16%). При введении препарата в дозе 2 мл снижение этих показателей не столь заметно.
4. Препарат способствует профилактике сосудистых осложнений, хорошо переносится пациентами и не требует коррекции режима лечения.
5. Учитывая полученные результаты, схему применения Мексидола® в инъекциях по 5 мл 10 дней с переходом на таблетированный в течение 3 мес можно рекомендовать как более успешную для коррекции не только проявлений хронической ишемии головного мозга, но и метаболического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абраменко Ю.В., Яковлев Н.А., Слюсарь Т.А. Клинические проявления хронической ишемии головного мозга у мужчин и женщин пожилого возраста. М., 2017.
2. Авдей Г.М., Кулеш С.Д., Шумкас М.С. Хроническая ишемия головного мозга. Журнал ГрГМУ. 2008. № 1. С. 6–9.
3. Мазуров В.И., Болотова М.Е. Роль и место Мексидола в лечении метаболического синдрома. Русский медицинский журнал. 2008. № 15. С. 1024–1027.
4. Симонова Ю.В., Головкин В.И., Камынин Ф.Ю. Коррекция метаболического синдрома у больных рассеянным склерозом с помощью Мексидола. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Приложение 1.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Н.В. МИНГАЛЕВА
ГБУЗ «Областная клиническая больница № 3», поликлиника, г. Челябинск

Цель исследования – оценить эффективность профилактического применения препарата Мексидол® в комплексной терапии больных хронической ишемией мозга (ХИМ) и артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Основная группа (n=25) получала базисную терапию: антигипертензивные препараты, статины, дезагреганты, а также Мексидол® сначала внутривенно по 5,0 мл в течение 10 дней, затем в таблетках по 250 мг 3 раза/сут в течение 8 нед. В контрольной группе применялась только базисная терапия. Период наблюдения за участниками исследования – 12 нед.

Результаты. Добавление Мескидола® к базисной терапии приводило к существенному улучшению результатов неврологических тестов (тесты рисования часов, пяти слов, памяти на числа), нормализации исходного повышенных показателей глюкозы крови и систолического артериального давления (а также снижению дозы антигипертензивных препаратов).

Заключение. Мексидол® улучшает клиническое течение ХИМ и АГ, приводит к уменьшению числа обострений хронических заболеваний пациентов. Применение этого препарата целесообразно у пациентов с ХИМ при гипертонической болезни совместно с базисной терапией.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, артериальная гипертензия, Мексидол®.

Хроническая ишемия мозга (цереброваскулярная недостаточность, дисциркуляторная энцефалопатия) – это одно из наиболее распространенных сосудистых заболеваний ЦНС, обусловленных прогрессирующим ухудшением кровоснабжения ткани головного мозга. Клиническая картина его складывается из головных болей, головокружений, снижения когнитивных функций, эмоциональных, двигательных и координационных нарушений. Чаще всего диагноз выставляется на основании клинической симптоматики и выявляется лишь на 2–3 стадии, хотя начинать лечение нужно на 1 стадии заболевания.

Многие люди страдают артериальной гипертензией, при которой наблюдается спазм мелких артерий и артериол, необратимое изменение сосудистых стенок в виде дистрофии и склероза, что в конечном счете приводит к затруднению доставки крови к нейронам и соответствующим клиническим симптомам дисциркуляторной энцефалопатии. Раньше считалось, что это заболевание – удел пожилых людей, но сейчас оно диагностируется уже у трудоспособного населения начиная с 40–45 лет. Актуальность проблемы вызвана с тем, что необратимые изменения в кровоснабжении головного мозга приводят к изменению поведения, мышления, психоэмоционального состояния больного; более того, в ряде случаев страдает трудоспособность пациента, возникает необходимость в посторонней помощи и уходе при выполнении обычных бытовых задач.

Мексидол® – оригинальный отечественный препарат с широким спектром действия на клетки организма (на нейроны и сосуды), в том числе и на головной мозг, обладающий нейропротекторным, антигипоксическим, противоишемическим, ноотропным, вегетотропным, антистрессорным, противосудорожным, антиалкогольным, кардиопротекторным, антиатерогенным, геропротекторным и другими эффектами. Под влиянием Мексидола® улучшается мозговое кровообращение и микроциркуляция всех органов и систем организма.

В ряде клинических исследований было доказано, что Мексидол® проявляет выраженный лечебный эффект у больных с хронической ишемией

мозга на всех трех стадиях. **Цель этого исследования** – оценить эффективность профилактического применения препарата Мексидол® в комплексной терапии больных хронической ишемией мозга (ХИМ) и артериальной гипертензией (АГ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОД

В исследование были включены 50 больных (35 женщин и 15 мужчин) в возрасте 45–75 лет (средний возраст 57 лет) с диагнозом (DS) «хроническая ишемия мозга, 2 стадии, сложного генеза, стадии декомпенсации. Гипертоническая болезнь 1–2 стадии, артериальная гипертензия 1–2 степени, риск 2–3». Диагноз устанавливали на основании жалоб, сбора анамнеза, клинического и лабораторного исследования.

Пациенты жаловались на нестабильность артериального давления в течение дня, его подъемы к вечеру, тяжесть в голове, головные боли диффузного характера, разной степени выраженности головокружения, шаткость походки, снижение внимания и памяти, перепады настроения, плохой сон.

В лабораторных исследованиях у некоторых пациентов наблюдалось повышение уровня глюкозы крови и изменения в липидограмме.

Пациенты были разделены на две группы по 25 человек:

- первая (основная) группа получала базисную терапию – антигипертензивные препараты, статины, дезагреганты, а также Мексидол® сначала внутривенно по 5,0 мл в течение 10 дней, затем в таблетках по 250 мг 3 раза/сут в течение 8 нед;
- во второй (контрольной) группе применялась только базисная терапия.

Период наблюдения за участниками исследования – 12 нед. Все пациенты находились на амбулаторном лечении в поликлинике.

Всем больным проведено обследование: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (креатинин, мочевина, общий белок, глюкоза, общий холестерин, ЛПВП и ЛПНП, триглицериды, протромбиновый индекс), электрокардиограмма, флюорография органов грудной клетки, исследование глазного дна с расширенным зрачком, УЗИ брахиоцефальных артерий, электроэнцефалограмма.

В ходе исследования оценивалась динамика показателей неврологических тестов, артериального давления (АД), уровня глюкозы в крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изменения когнитивных показателей, АД и гликемии в основной и контрольной группах, зарегистрированные в исследовании, приведены на *рис. 1–5.*

Рис. 1. Количество пациентов с положительным тестом рисования часов на разных этапах исследования

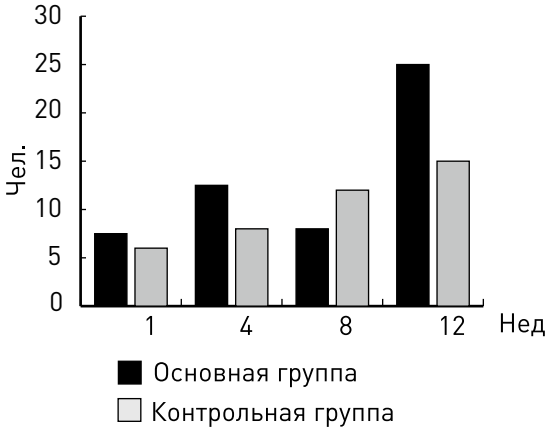


Рис. 2. Количество пациентов с положительным тестом пяти слов на разных этапах исследования

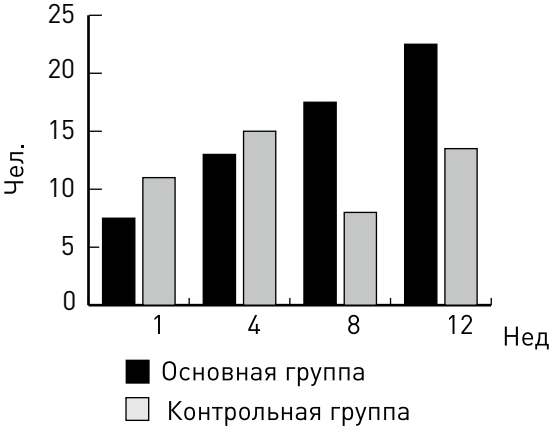


Рис. 3. Количество пациентов с положительным тестом памяти на числа на разных этапах исследования

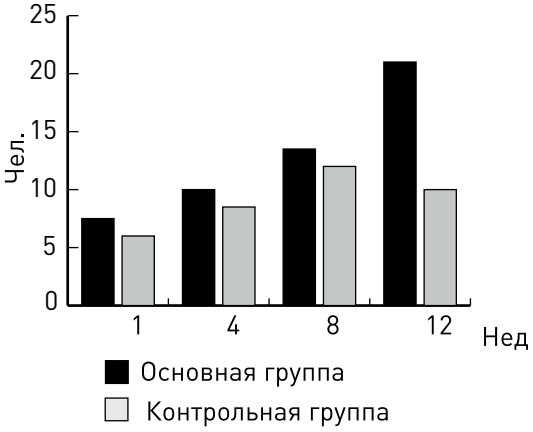


Рис. 4. Уменьшение перепадов систолического артериального давления в ходе исследования

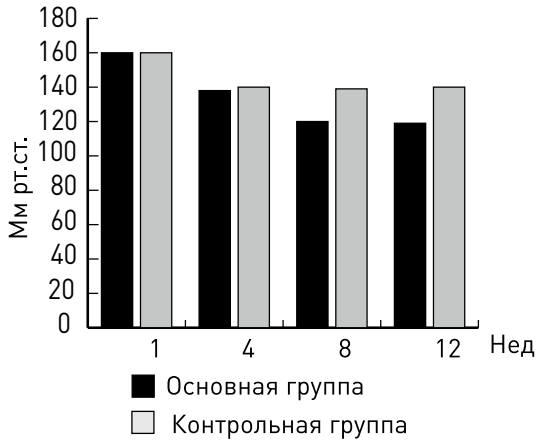
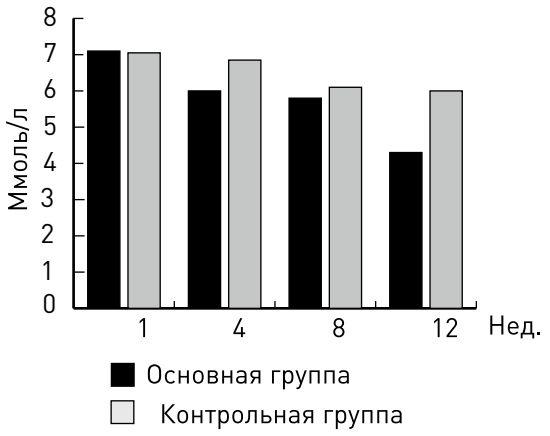


Рис. 5. Изменения средних показателей глюкозы в крови в ходе исследования



Как видно из приведенных рисунков, у пациентов с ХИМ и АГ добавление к базисной терапии препарата Мексидол® вызывает следующие эффекты:

- существенное увеличение числа пациентов с положительным тестом рисования часов – с 8 человек на 1-й неделе исследования до 25 на 12-й неделе. В контрольной группе аналогичные показатели составили 7 и 15 человек;
- существенное увеличение числа пациентов с положительным тестом пяти слов – с 7 человек на 1-й неделе исследования до 22 на 12-й неделе. В контрольной группе аналогичные показатели составили 11 и 12 человек;
- существенное увеличение числа пациентов с положительным тестом памяти на числа– с 7 человек на 1-й неделе исследования до 21 на 12-й неделе. В контрольной группе аналогичные показатели составили 6 и 10 человек;
- существенное снижение исходно повышенного систолического артериального давления: с 160 мм рт.ст. на 1-й неделе до 115 мм рт.ст. на 12-й неделе. В контрольной группе аналогичные показатели составили 160 и 140 мм рт.ст.;
- существенное снижение исходно повышенных средних показателей уровня глюкозы в крови: с 7,2 ммоль/л на 1-й неделе до 4,56 ммоль/л на 12-й неделе. В контрольной группе аналогичные показатели составили 7,15 и 6,02 ммоль/л.

Исследование продемонстрировало хорошую переносимость препарата: ни у одного пациента побочные эффекты не были зарегистрированы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что Мексидол® оказывает специфическое положительное влияние на метаболические эффекты в ишемизированном головном мозге, нормализует микроциркуляцию за счет улучшения реологических свойств крови, снижения агрегации тромбоцитов, повышает устойчивость мозга к гипоксии.

Добавление препарата к базисной терапии способствует нормализации глюкозы крови, а также некоторому улучшению липидного спектра крови. За счет повышения толерантности клеток к ишемическим повреждениям препарат способствует улучшению концентрации внимания, памяти, а также повышению устойчивости настроения и улучшению ночного сна. Стабилизация артериального давления в течение дня на протяжении нескольких месяцев при добавлении Мексидола® к базисной терапии позволила снизить дозу антигипертензивных препаратов. Мексидол® улучшает клиническое течение ХИМ и АГ, приводит к уменьшению числа обострений хронических заболеваний пациентов.

Таким образом, применение препарата Мексидол® целесообразно у пациентов с ХИМ при гипертонической болезни совместно с базисной терапией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия мозга. М., 2001.
2. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М., 1995.
3. Воронина Т.А. Отечественный препарат нового поколения Мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение. М., 2004.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® НА ДИНАМИКУ БИОХИМИЧЕСКИХ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ

Д.Г. МОЛОТЯГИН
Харьковский национальный медицинский университет

Цель исследования – проследить динамику биохимических показателей и структурно-функциональных изменений миокарда у больных стабильной стенокардией с сопутствующим ожирением при добавлении Мексидола® к стандартной терапии.

Материал и методы. Пациенты были разделены на 2 группы по 25 человек. 1-я группа получала индивидуальную стандартную терапию по поводу стабильной стенокардии. 2-я группа пациентов дополнительно к стандартной терапии получала Мексидол® в суточной дозе 400 мг. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц. Всем пациентам было проведено комплексное обследование, в ходе которого определялись антропометрические данные, уровни липидов крови и коэффициент атерогенности (КА); уровни адипокинов и неоптерина, а также показатели структурно-функционального состояния миокарда.

Результаты. При включении Мексидола® в комплексную терапию стабильной стенокардии с сопутствующим ожирением отмечалось статистически значительное снижение уровней общего холестерина (ОХС) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), достоверное снижение уровня неоптерина, улучшение систолической функции левого желудочка (ЛЖ), увеличение диастолического коэффициента (E/A) и уменьшения времени изоволюмического расслабления (IVRT).

Заключение. При добавлении Мексидола® в комплексную терапию у пациентов со стабильной стенокардией и ожирением наблюдается снижение уровней «плохого» холестерина, тенденция к улучшению показателей липидограммы, отмечается положительное влияние препарата на адипокиновый обмен, систолическую и диастолическую функции ЛЖ.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, ожирение, Мексидол®.

В настоящее время сердечно-сосудистая патология выступает ведущей причиной смертности населения. Во многих странах Европы в последние десятилетия смертность от нее снизилась более чем на 60%, тогда как на Украине повысилась на 40%.

Ведущее место в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). Наиболее частое ее проявление – стабильная стенокардия – определяется в 48% случаев. Одним из основных факторов риска развития ИБС служит ожирение. Жировая ткань является эндокринным органом, который экспрессирует множество гормональных факторов, в частности адипонектин и висфатин.

Численность населения с избыточным весом прогрессивно увеличивается, что лишь подчеркивает актуальность проблемы ожирения. Лечение и вторичная профилактика ИБС, в частности, у лиц с ожирением – важные задачи современной кардиологии, что связано с высоким процентом инвалидизации и смертности от данного заболевания.

К основным средствам в лечении пациентов со стабильной ИБС, помимо аспирина и статинов, относятся препараты с гемодинамическим механизмом действия – ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, нитраты и антагонисты кальция, которые влияют на уровень артериального давления (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), коронарный кровоток, пред- и постнагрузку, а также на потребность миокарда в кислороде, однако не способны влиять на утилизацию кислорода кардиомиоцитами. В связи с этим особый

интерес представляет миокардиальная цитопротекция как один из важнейших аспектов терапии больных с ИБС. В этом направлении наиболее перспективным может считаться препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол®), применяемый для лечения и профилактики ИБС.

Мексидол® принципиально отличается от других миокардиальных цитопротекторов (триметазидина, мельдония) способностью прямо повышать энергосинтезирующую функцию митохондрий путем увеличения доставки и потребления сукцината ишемизированными клетками, реализацией феномена быстрого окисления янтарной кислоты в клеточной цитоплазме при участии сукцинатдегидрогеназы, а также активацией митохондриальной дыхательной цепи, что в итоге ведет к быстрому ресинтезу АТФ. Кроме того, Мексидол® обладает выраженной антиоксидантной активностью и антиатерогенным действием, что позволяет значительно уменьшить выраженность клеточного иммунного ответа, маркерами которого служат неоптерин и признаки дислипидемии.

Однако влияние Мексидола® на биохимические показатели и структурно-функциональные изменения миокарда у пациентов с ИБС и ожирением изучено далеко не в полном объеме. Исходя из этого, **цель нашего исследования** – проследить динамику этих показателей у больных стабильной стенокардией с сопутствующим ожирением при добавлении Мексидола® к стандартной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было обследовано 50 больных (30 мужчин и 20 женщин) со стабильной стенокардией II и III функционального классов (ФК) и сопутствующим ожирением. Средний возраст больных составил 63,45±1,09 лет. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц.

Всем пациентам было проведено комплексное обследование, в ходе которого определялись:

- антропометрические данные – рост, масса тела, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), индекс массы тела (ИМТ);
- уровень общего холестерина (ОХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов (ТГ), рассчитывался коэффициент атерогенности (КА);
- уровень адипокинов (адипонектина и висфатина) и неоптерина;
- структурно-функциональное состояние миокарда – толщина стенок и размеры полости левого желудочка (ЛЖ), фракция выброса (ФВ, %), конечно-систолический и конечно-диастолический размеры (КСР и КДР, см), конечно-систолический и конечно-диастолический объемы (КДО и КСО, $см^3$) ЛЖ, диастолическая функция ЛЖ: максимальная скорость раннего пика трансмитрального кровотока (Е, см/с), максимальная скорость предсердной систолы (А, см/с), диастолический коэффициент (Е/А), время изоволюмического расслабления (IVRT, мс), время замедления скорости раннего диастолического потока (DT, мс), рассчитывалась масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ).

Пациенты были разделены на 2 группы по 25 человек:

- первая группа получала индивидуальную стандартную терапию по поводу стабильной стенокардии;

Таблица 1. Динамика показателей липидного обмена у больных со стабильной стенокардией и ожирением на фоне стандартной терапии и терапии с добавлением препарата Мексидол® ($\bar{X} \pm S\bar{x}$)

ПОКАЗАТЕЛЬ	ИСХОДНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ (N=50)	СТАНДАРТНАЯ ТЕРАПИЯ (N=25)	СТАНДАРТНАЯ ТЕРАПИЯ + МЕКСИДОЛ (N=25)	КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА (N=20)
	ДО ЛЕЧЕНИЯ	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ	
ОХС, ммоль/л	5,39±0,07	5,38±0,04	5,25±0,04*	5,24±0,10
ЛПВП, ммоль/л	1,17±0,01	1,18±0,02	1,22±0,05	1,23±0,02
ЛПНП, ммоль/л	3,61±0,07	3,33±0,06*	3,19±0,09*	3,34±0,08
ЛПОНП, ммоль/л	0,59±0,03	0,59±0,02	0,58±0,03	0,57±0,05
ТГ, ммоль/л	1,31±0,06	1,33±0,05	1,30±0,06	1,29±0,02
КА	3,63±0,09	3,62±0,08	3,60±0,07	2,79±0,12

Примечание: * – статистически значимые различия с показателями до лечения (p <0,05).
Сокращения: ОХС – общий холестерин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ТГ – триглицериды; КА – коэффициент атерогенности.

• вторая группа пациентов дополнительно к стандартной терапии получала Мексидол® в суточной дозе 400 мг.

В дальнейшем был проведен статистический анализ данных: рассчитывались средние арифметические значения ($\bar{X}$) и статистическая ошибка среднего арифметического ($S\bar{x}$). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гемодинамические показатели (систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), ЧСС) в группе пациентов, получавших стандартную терапию, и в группе, получавшей стандартную терапию в сочетании с Мексидолом®, при предварительном анализе до начала лечения достоверно не отличались ($p > 0,05$).

Изучена динамика липидного спектра крови у больных со стабильной стенокардией и ожирением, и получены следующие результаты: у пациентов, получавших стандартную терапию (первая группа), отмечалось достоверное снижение уровня ЛПНП, тогда как показатели ОХС, ЛПВП, ЛПОНП и КА до и после лечения оставались практически неизменными ($p > 0,05$). Также обнаружена тенденция к увеличению уровня ТГ после лечения. Это может свидетельствовать о том, что стандартная терапия статинами у больных со стабильной стенокардией дает положительный эффект, однако недостаточный для нормализации липидного спектра.

При включении Мексидола® в комплексную терапию стабильной стенокардии (вторая группа) отмечалось статистически значимое снижение уровней ОХС и ЛПНП (на 3 и 14% соответственно, $p < 0,05$). Статистически значимых изменений в отношении ЛПВП, ЛПОНП, ТГ и КА выявлено не было. Полученные данные (*табл. 1*) демонстрируют значительное улучшение показателей липидограммы у больных стабильной стенокардией и ожирением при включении в стандартную терапию Мексидола®, что не противоречит данным литературы.

При анализе динамики гормонов жировой ткани и неоптерина были получены следующие результаты: у больных из первой группы на фоне стандартной терапии стабильной стенокардии было выявлено статистически значимое снижение уровней висфатина и неоптерина на фоне повышения адипонектина (*табл. 2*). У больных из второй группы при добавлении к стандартной терапии Мексидола® отмечалось достоверное снижение уровня неоптерина после лечения, что может свидетельствовать о снижении активности иммунного воспаления вследствие антиоксидантного эффекта препарата.

При изучении динамики висфатина и адипонектина на фоне лечения Мексидолом® достоверных различий выявлено не было. Отмечалась незначительная тенденция к повышению уровня адипонектина и снижению концентрации висфатина, что может свидетельствовать о положительном влиянии препарата на динамику адипоцитокинового обмена (*табл. 2*).

При включении Мексидола® в схему лечения стабильной стенокардии у больных с ожирением отмечались положительные изменения параметров трансмитрального потока. Наблюдалось достоверное уменьшение IVRT (106,5±2,3 мс до лечения; 104,52,3 мс после лечения) и уровня КДО (128,7±10,4 см^3 до лечения; 115,3±8,4 см^3 после лечения).

Также обнаружено достоверное увеличение соотношения Е/А (0,71±0,05 до лечения; 0,89±0,05 после лечения) в равной степени как за счет возрастания пика Е (на 11,9%), так и за счет снижения пика А (на 13,2%) после лечения ($p < 0,05$); увеличение ФВ на 6% у больных после добавления Мексидола® и всего на 4% на стандартной терапии ($p < 0,05$).

Таблица 2. Динамика гормонов жировой ткани и неоптерина у больных со стабильной стенокардией и ожирением на фоне стандартной терапии и терапии с добавлением мексидола ($\bar{X} \pm S\bar{x}$)

ПОКАЗАТЕЛЬ	ИСХОДНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ (N=50)	СТАНДАРТНАЯ ТЕРАПИЯ (N=25)	СТАНДАРТНАЯ ТЕРАПИЯ + МЕКСИДОЛ (N=25)	КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА (N=20)
	ДО ЛЕЧЕНИЯ	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ	
Адипонектин, нг/л	5,17±0,15	5,88±0,20*	5,77±0,18	12,45±0,15
Висфатин, нг/л	30,1±1,2	28,8±1,2*	29,4±1,1	19,3±1,3
Неоптерин, нмоль/л	10,28±0,29	9,90±0,24*	8,90±0,24**	5,21±0,13

Примечания: * – статистически значимые различия с исходными показателями ($p < 0,05$); ** – статистически значимые различия по сравнению со стандартной терапией ($p < 0,05$).

Отмечалось достоверное уменьшение толщины задней стенки ЛЖ и ММЛЖ в обеих группах: 1,37±0,01 см и 311,2±8,8 г до лечения; 1,34±0,01 см и 301,14±8,8 г после лечения по стандартной схеме; 1,35±0,01 см и 298±8,2 г при добавлении Мексидола® к стандартной терапии ($p < 0,05$). Статистически значимых различий по остальным показателям кардиогемодинамики не выявлено ($p > 0,05$).

Таким образом, добавление к стандартной терапии Мексидола® способствовало улучшению систолической функции ЛЖ, нормализации диастолической дисфункции путем увеличения соотношения E/A и уменьшения IVRT.

Исходя из вышеизложенного, можно сказать, что стандартная терапия способствовала достоверному уменьшению толщины стенок, размеров и массы ЛЖ, а также увеличению сократительной способности миокарда. Добавление к стандартной терапии препарата Мексидол®, помимо улучшения систолической функции ЛЖ, способствовало нормализации диастолической дисфункции путем увеличения соотношения E/A и уменьшения IVRT. Полученные нами данные согласуются с исследованиями других авторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При добавлении препарата Мексидол® в комплексную терапию у пациентов со стабильной стенокардией и ожирением отмечается более выраженное снижение уровней ОХ и ЛПНП, а также наблюдается тенденция к улучшению показателей липидограммы, что свидетельствует об антиатерогенном влиянии препарата и дает возможность более эффективной коррекции липидного профиля у больных с этой патологией.
2. У больных с избыточной массой тела добавление Мексидола® в комплексную терапию стабильной стенокардии положительно влияет на адипокиновый обмен, что, в свою очередь, проявляется тенденцией к повышению уровня адипонектина, снижению уровня висфатина и неоптерина. Учитывая антиоксидантные эффекты препарата, это свидетельствует о снижении активности иммунного воспаления.
3. Мексидол® положительно влияет на систолическую и диастолическую функции ЛЖ за счет увеличения фракции выброса и увеличения соотношения E/A.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fox K., Garsia M.A., Ardissin D. et al. *Europ Heart J.* 2006; 27: 1341–81.
2. Сакалош В.Ю. Mediks Anti-Aging, 2010. № 2. С. 40–42.
3. Беловол А.Н., Кравчун П.Г. Учебное пособие для студентов V курса медицинских вузов IV уровня аккредитации, Харьков. 2009; 1: 402.
4. Бабак О.Я., Клименко Н.Н. Украинский терапевтический журнал. 2010; 2: 94–100.
5. Шварц В.Я. Проблемы эндокринологии. 2009; 55(1): 38–44.
6. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Полумисков В.Ю. Лечащий врач. 2003; 4: 70–74.
7. Медянка Ю.С. Клиническая и экспериментальная патология. 2010. № 2. С. 65–68.
8. Белоусова Ю.Б. Современный подход к цитопротекторной терапии. Москва, 2010. 29 с.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ МЕКСИДОЛ® И РОЗУВАСТАТИНА И ВЫГОДА ОТ ИХ СОВМЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В ОБЩЕВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ

Е.В. СМИРНОВ
ГБУЗ Самарской области «Волжская центральная республиканская больница», Смышляевское отделение, поликлиника № 1, пгт. Стройкерамика

При лечении розувастатином атеросклероза, сахарного диабета, артериальной гипертензии нередко встречаются побочные действия препарата в связи с особенностью питания, образом жизни пациентов в нашей стране, трудовой занятостью и другими причинами. Добавление к лечению препарата Мексидол® снижает нежелательные эффекты, улучшает общее состояние, повышает приверженность пациентов к регулярному приему обоих препаратов и сопутствующей терапии вышеуказанных заболеваний.

Ключевые слова: атеросклероз, сахарный диабет, артериальная гипертензия, комплаенс, розувастатин, Мексидол®.

В проведенное нами исследование были включены 13 человек в возрасте от 54 до 79 лет (средний возраст 63,7 года) с диагнозами «церебральный атеросклероз», «сахарный диабет» (7 человек в группе), «артериальная гипертензия» (с этой патологией участники исследования наблюдаются в поликлинике по месту жительства на протяжении от 4 до 18 лет). Пациенты предъявляли жалобы на повышенное артериальное давление (АД), головную боль, шум в ушах, головокружение, плохое засыпание и тяжелое пробуждение, снижение памяти, тошноту, плохой аппетит. Средние показатели АД до начала исследования составляли 154 и 88 – 167 и 101 мм рт.ст.

Всем пациентам для постоянного применения были назначены:

- розувастатин в дозе 10 мг в сутки;
- Мексидол® по 5 мл с физиологическим раствором 10 мл внутривенно струйно в течение первых 10 дней с дальнейшим переходом на прием таблеток 125 мг 3 раза в сутки на протяжении 2 мес, с перерывом на 1 мес и последующим возобновлением 2-месячного курса;
- также пациенты продолжали постоянный прием гипотензивных и сахароснижающих медикаментов.

Всем участникам в первые дни исследования и через 6 мес терапии проводились:

- общеклиническое исследование биохимических показателей: АлАт, АсАт, холестерин, глюкоза, билирубин;
- УЗИ печени (эхогенность, размеры, структура и наличие образований в органе).

Помимо этого, у пациентов изучалось состояние сосудов шеи, но для объективной оценки соответствующих диагностических данных должно пройти не менее 3 лет, в связи с чем исследование будет продолжено.

Наблюдаемые пациенты каждый месяц приходили на прием и подробно рассказывали о своем самочувствии, приносили данные тонометрии.

Через месяц после начала исследования все пациенты констатировали улучшение общего состояния, перестали фиксировать резкие повышения АД, отмечали улучшение памяти, засыпания и качества сна, отсутствие дискомфорта в животе. К концу 6-го месяца исследования никто из пациентов не отмечал развитие у себя гипертонического криза, их перестали беспокоить проблемы с запоминанием информации, никто больше не принимал дополнительно перед сном снотворные средства, значительно снизилась частота головокружений, повысилась толерантность к физическим нагрузкам, перестала беспокоить тошнота, улучшился аппетит. В анализах снизились средние цифры изучаемых показателей (*табл.*), не замечено отрицательного воздействия комбинации розувастатина и Мексидола® на печень, средние показатели размеров печени уменьшились. Средние цифры АД снизились до 126 и 75 – 138 и 87 мм рт.ст.

Как уже отмечалось, эта группа пациентов будет наблюдаться и в дальнейшем, что позволит добавить данные о состоянии брахиоцефальных сосудов.

Подводя итог, можно заключить, что Мексидол® положительно повлиял на пациентов, принимающих розувастатин, снизив его побочные

действия, продемонстрировал положительные эффекты в отношении снижения АД, повысил качество жизни пациентов, положительно повлиял на их приверженность к терапии.

Таблица. Инструментальных показатели пациентов до и после терапии розувастатином и Мексидолом®

БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ	В НАЧАЛЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	ЧЕРЕЗ 6 МЕС ИССЛЕДОВАНИЯ
АлАТ, ед./л	30,8	26,9
АсАТ, ед./л	24,1	21,3
Холестерин, ммоль/л	5,5	4,3
Глюкоза, ммоль/л	Пациенты с СД – 10,2. Пациенты без СД – 5,6	Пациенты с СД – 6,7. Пациенты без СД – 4,9
Билирубин	19,2–4,5–14,7	16,3–4,1–12,2
УЗИ печени	КВР 161 мм, Л.Д. 64 мм	КВР 153 мм, Л.Д. 58 мм

ЛИТЕРАТУРА

1. Амбулаторная медицина: практическое руководство для врачей первичного звена здравоохранения. Под ред. Б.Л. Мовшович. М.: Медицинское информационное агентство (МИА), 2010. 1060 с.
2. Артериальные гипертонии и их лечение: научное издание. Под ред. И.Н. Бокарева, З.М. Киселевой. М.: Медицинское информационное агентство (МИА), 2005. 168 с.
3. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика. Изд. 2-е. Под ред. В.В. Митькова. М.: ВИДАР, 2011. 720 с. ISBN 978-5-88429-160-7.
4. Синдромный диагноз в клинике внутренних болезней: учебное пособие по внутренним болезням для студентов медицинских вузов. 2-е изд., перераб. и доп. Под ред. Н.Н. Крюкова. Самара: СамГМУ, 2006. 103 с.
5. Скорая медицинская помощь: краткое руководство. Под ред. А.Г. Мирошниченко, В.В. Руксиной, В.М. Шайтора. Минздравсоцразвития России; АСМОК. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 320 с.
6. Руксин В.В. Скорая медицинская помощь при повышении артериального давления. Consilium Medicum. 2011. № 10. С. 11–16.
7. Хофер М. Ультразвуковая диагностика: базовый курс. Под ред. А.И. Кушнерова. М.: Медицинская литература, 2013. 128 с.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ КУРЕНИИ

А.В. ТАРАКАНОВ, Е.Г. ЛОСЬ, В.Ю. СКОКОВА, А.А. ТАРАКАНОВ
ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

Цель работы – изучить влияние препарата Мексидол® при лечении коротким курсом у курильщиков без отмены курения и провокационной пробе с выкуренной «привычной» сигаретой на показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР).

Материал и методы. Исследована ВСР у 56 курящих: 16 из них (2 группа) методом случайной выборки назначена пероральная форма Мексидола® (по 250 мг 3 раза в сутки, № 50). Исходно у всех курящих отмечалось повышение ЧСС, увеличение симпатической активности, снижение парасимпатической вагусной регуляции, активности автономного контура регуляции сердечного ритма и суммарного эффекта влияния на синусовый узел симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Изменения наблюдались на фоне резкого снижения общей спектральной мощности с увеличением коэффициента вагосимпатического баланса.

Результаты и заключение. Курс лечения Мексидолом® не приводил к достоверным перестройкам показателей ВСР. Провокационная проба с выкуренной сигаретой в 1-й группе (n=40) вызывала достоверные сдвиги в симпатической активации в 75% изучаемых показателей ВСР с учащением ЧСС, повышением амплитуды моды (АМо) и снижением вариационного размаха (ΔХ). Проба с сигаретой во 2-й группе (Мексидол®) практически не вызвала активации симпатической активности, но с достоверным повышением активности центральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечного ритма.

Ключевые слова: табакокурение, вариабельность сердечного ритма, Мексидол®.

Табакокурение в настоящее время считается одним из важных модифицирующих факторов развития сердечно-сосудистых, онкологических, респираторных и других заболеваний. Никотин как основное вещество, ради которого курят, обладает как психоактивным действием, так и массой других индивидуальных эффектов, связанных с активацией Н-холинореактивных структур организма. Очевидное влияние на организм огромного количества токсических веществ при курении является сверхотягощающим медицинским обстоятельством [4].

Курение среди мужского населения России широко распространено (63,1%). К сожалению, в среде медицинских работников эта привычка тоже не редкость. Так, распространенность табакокурения среди женщин медицинских работников составляет 26,8%. При этом в возрастной группе 40–59 лет у курящих женщин-медиков средние значения систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) были выше в сравнении с некурящими [3, 10].

Программы искоренения табакокурения (но неприменения никотина как лекарства) носят государственных характер. Не вдаваясь в подробности уговаривания курящих о вреде этого пристрастия, в данной статье мы попытались оценить влияние курения сигарет на вариабельность сердечного ритма (ВСР).

Метод для оценки выбран нами не случайно. Его важная особенность – неспецифичность к нозологическим формам и высокая чувствительность к разнообразным внутренним и внешним воздействиям. В то же время из показателей ВСР возможно извлечь обширную информацию о нейрогуморальной регуляции физиологических функций и адаптационных реакциях всего организма, понять соотношения между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы. Методы оценки показателей ВСР позволяют при самых разнообразных ситуациях судить о текущем функциональном состоянии организма. Это очень важно еще и потому, что изменения ритма сердца, как правило, носят упреждающий характер [1, 7, 9].

В качестве тестирующего препарата по влиянию на показатели ВСР у курящих был выбран Мексидол® (МНН – этилметилгидроксипири-

дина сукцинат). Основные эффекты препарата связаны с его оригинальной химической структурой. Этилметилгидроксипиридина сукцинат состоит из двух связанных соединений: 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и янтарной кислоты. 3-гидроксипиридин, обеспечивает его антиоксидантные и мембранотропные эффекты Мексидола®, уменьшает глутаматную эксайтотоксичность, модулирует функционирование рецепторов. Сукцинат же служит субстратом для повышения энергетического обмена в клетке. Он является продуктом 5-й реакции и субстратом 6-й реакции цикла трикарбоновых кислот. Окисление янтарной кислоты в 6-й реакции цикла Кребса осуществляется с помощью сукцинатдегидрогеназы. Сукцинат выполняет каталитическую функцию в цикле Кребса и снижает в крови концентрацию других интермедиатов цикла, которые продуцируются на ранних стадиях гипоксии – лактата, пирувата и цитрата.

Сочетание в структуре препарата Мексидол® двух соединений приводит к хорошей проницаемости его через гематоэнцефалический барьер, высокой биодоступности и воздействию на различные мишени организма. В целом Мексидол® является ингибитором свободно-радикальных процессов, мембранопротектором, который обладает антигипоксическим, стресспротективным, ноотропным, противосудорожным и анксиолитическим действием. Отметим, что Мексидол®, так же как и никотин, повышает содержание в головном мозге дофамина [8].

История создания препарата связана с приоритетным и активным изучением в нашей стране свободно-радикальных процессов в конце прошлого века [8, 9]. Динамика и регуляция свободно-радикальных процессов в организме служат одним из важнейших критериев метаболической стабильности [6]. Качество ожидаемых эффектов подчеркивается и тем фактом, что препарат Мексидол® (таблетки и раствор для инъекций) признан референтным препаратом (Федеральный закон от 12.04.2010 № 61 «Об обращении лекарственных средств»). Исходя из широкого спектра фармакодинамичесвких эффектов, вмешательства в энергетический обмен клеток целого организма, мы можем рассматривать Мексидол® как патогенетически-саногенический препарат при лечении ишемии любого генеза. Вместе с тем данных о применении этого препарата при табакокурении в литературе практически нет.

Цель работы – изучить влияние препарата Мексидол® при лечении коротким курсом у курильщиков без отмены курения и провокационной пробе с выкуренной «привычной» сигаретой на показатели ВСР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 56 курящих пациента, работающих в медицинской отрасли. 16 больным методом случайной выборки был назначен Мексидол® в форме таблеток в дозе 250 мг (2 таб. по 125 мг) 3 раза в сутки. В контрольную некурящую группу вошло 45 человек.

Условиями включения в исследование курящих пациентов были:

- отсутствие выраженных нарушений здоровья и жалоб, тяжелых соматических заболеваний;
- стаж курения – 10–20 лет;
- устное согласие на участие в исследовании.

Параметры курения были следующие:

- содержание никотина – 0,3–0,5 мг в сигарете («легкие»);
- количество выкуренных сигарет – 15–20 штук в сутки;
- время выкуривания сигареты – около 3–5 мин;
- сигарета не докуривается 1–1,5 см до фильтра.

Критериями исключения из исследования выступали наличие у пациентов ИБС, заболевания легких и ЖКТ, диабет, заболевания сосудов и другие тяжелые соматические заболевания.

В контрольную, некурящую группу вошли люди без жалоб и тяжелых соматических заболеваний.

Для оценки ВСР использовался кардиоанализатор АНКАР -131 (ООО «НПКФ Медиком ЛТД», г. Таганрог) с программным обеспечением. Время записи – 5 мин со всеми рекомендуемыми стандартными условиями проведения процедуры записи: 2 ч после приема пищи, затемненная комната, температура в помещении 23–26 °С, отсутствие факторов слухового и зрительного раздражения, адаптация к записи в положении лежа 8–10 мин. Терминология в описании показателей использовалась на основе данных группы Европейского кардиологического общества и Северо-американского общества стимуляции и электрофизиологии века [7].

В рамках исследования оценивались:

- ЧСС, уд./мин;
- показатели вариационной пульсометрии: Мо (мода), АМо (амплитуда моды), %, ВР (ΔХ – вариационный размах), с, ВПР (вегетативный показатель ритма), 1/с, ИН (индекс напряжения), усл. ед., ИВР (индекс вегетативного равновесия), усл. ед., ПАПР (показатель адекватности процессов регуляции), 1/с;
- показатели временного анализа: SDNN (стандартное отклонение всех анализируемых RR интервалов), мс, RMSSD (среднее квадратичное отклонение разницы последовательных интервалов), мс;

• показатели спектрального анализа: TP (общая спектральная мощность), мс^2, HF (мощность волн высокой частоты), %, LF (мощность волн низкой частоты), %, VLF (мощность волн очень низкой частоты), %, LF/HF, ед., HFnorm, %, LFnorm, %.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью набора прикладных программ STATISTICA 6.0 MS Office с использованием параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия χ^2 Пирсона. Различия между двумя группами считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследование изначально столкнулось с практическими трудностями. Они заключались в выборе курильщиков с определенным возрастом и стажем курения. Кроме этого, важным был вопрос о количестве выкуренных сигарет в сутки и содержания никотина в сигарете. Не праздными были вопросы о том, с какой скоростью и до какого уровня сигарета выкуривалась.

После анализа анамнестических данных было отобрано 56 человек, которые удовлетворяли условиям включения. Результаты влияния курения на показатели ВСР представлены в *табл. 1.*

Сравним в начале, какие изменения отмечались в группах курильщиков по сравнению с некурящими людьми. Возраст в контрольной группе и в двух группах курильщиков статистически не отличался. Соотношение полов достоверно также не различалось, хотя в контрольной группе женщин было несколько больше, чем мужчин. В группах курильщиков отмечалось достоверное учащение пульса на 12% (71–75 уд./мин). У всех курильщиков регистрировалась значительная централизация управления ритмом сердца. Это выражалось в увеличении амплитуды моды (АМо) на 15–20%. Одновременно достоверно уменьшался вариационный размах (ВР, ΔX) – практически на 0,1 с. Такие изменения указывают, что курение приводит к увеличению симпатической активности одновременно со снижением влияния парасимпатической вагусной регуляции.

Показателем, отражающим повышение симпатической регуляции, служит также индекс напряжения регуляторных систем (ИН). Как стресс-индекс, он отражает состояние центрального контура регуляции. У курильщиков в обеих группах он повышен достоверно почти в 2,5 раза.

Индекс вегетативного равновесия (ИВР=АМо/dRR), указывающий на соотношение между активностью симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы у курильщиков, повышен в сторону симпатической активации практически в 2–2,5 раза. Такое преобладание симпатической активации объясняется стимуляцией никотином коры надпочечников с выбросом катехоламинов.

Чем выше вегетативный показатель ритма (ВПР), тем ниже активность автономного контура регуляции. В группах курильщиков этот показатель оказался выше достоверно в 1,7–1,9 раз. Полученные результаты по сдвигу регуляции ритма сердца в сторону симпатической активности подчеркиваются показателем адекватности процессов регуляции (ПАПР = АМо/Мо). В то же время повышение показателя в группах курильщиков в 1–1,5 раза указывает на соответствие между активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы и уровнем функционирования синусового узла.

Временной анализ ВСР установил, что в группах курильщиков достоверно снижен интегральный показатель, который отражает суммарный эффект влияния на синусовый узел симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Стандартное отклонение всех RR- интервалов – «среднее квадратическое отклонение» (SDNN) – снижено достоверно на 17–20 мс. Вместе с этим способность синусового узла к концентрации сердечного ритма также снижена. Это видно по уменьшению показателя «среднего квадратического различия смежных RR» (RMSSD): он достоверно снижен у курильщиков в 1,5–1,8 раза.

Только некоторые показатели спектрального анализа у курящих лиц имели характерные сдвиги. Отмечалось резкое снижение общей спектральная мощности (ТР) в 2–3 раза. Этот показатель отражает суммарный эффект воздействия на сердечный ритм всех уровней регуляции. Достоверных сдвигов по другим показателям в группах по сравнению с контролем обнаружено не было. Однако имелась четкая тенденция к увеличению коэффициента вагосимпатического баланса (LF/HF), который отражает отношение мощности волн низкой частоты (LF) к мощности волн высокой частоты (HF), а его повышение свидетельствует об активизации симпатической нервной системы.

Таким образом, обе группы курильщиков, участвующих в исследовании статистически по показателям ВСР, не отличаются друг от друга. Это позволило изучить те изменения, которые привносит курс лечения препаратом Мексидол®.

Но прежде следует резюмировать следующие факты: курение в исследуемых группах приводит к учащению ритма сердца, увеличению симпатической активности, снижению влия-

ния парасимпатической вагусной регуляции, снижению активности автономного контура регуляции сердечного ритма; в то же время отмечается соответствие между активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы и уровнем функционирования синусового узла. У курильщиков достоверно снижены суммарный эффект влияния на синусовый узел симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы и способность синусового узла к концентрации сердечного ритма. Это подтверждается резким снижением общей спектральной мощности как суммарного эффекта воздействия на сердечный ритм всех уровней регуляции с увеличением коэффициента вагосимпатического баланса.

После короткого курса приема пероральной формы Мексидола® (по 250 мг 3 раза в сутки, № 50 таб.) было проведено повторное исследование параметров кардиоинтервалографии (КИГ) в таких же условиях. Результаты также отражены в *табл. 1.* Как видно, достоверных отличий в показателях ЧСС, показателях вариационной пульсометрии (Мо, АМо, ВР (DX), ВПР, ИН, ИВР, ПАПР) и временного анализа (SDNN и RMSSD) установлено не было. Показатели спектрального анализа оказались более чувствительными, но недостоверными. Имелась видимая тенденция к увеличению TP, что характеризует усиление воздействия на сердечный ритм всех уровней регуляции. Также отмечено увеличение (в %) HF. Это следствие повышения активности парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга.

Как видим, вегетативная регуляция сердечного ритма у курильщиков в спокойном состоянии очень «ригидна» к воздействию препарата с мультифакторным влиянием. В

Таблица 1. Влияние курения на показатели вариационной пульсометрии, временного и спектрального анализа ритмограмм (M±m)

№	ПОКАЗАТЕЛИ	КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА (N=45)	1 ГРУППА КУРИЛЬЩИКОВ (N=40)	2 ГРУППА КУРИЛЬЩИКОВ (N=16)	
				ДО ПРИМЕНЕНИЯ МЕКСИДОЛА®	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ МЕКСИДОЛОМ®
		1	2	3	4
1	Возраст, годы	46,0±1,0	45,3±1,1	49,3±2,2	49,3±2,2
2	Пол: м ж	 18 27	 22 18	 9 7	 9 7
3	ЧСС, уд. мин	65,6±1,0	73,2±1,1*	73,3±2,3*	72,8±3,0*
4	АМо, %	46,3±1,3	61,7±1,8 *	66,5±3,9*	62,9,5±4,6*
5	ВР, ΔX, с	0,290±0,010	0,211±0,009*	0,190±0,020*	0,20±0,02*
6	ИН, усл. ед.	99,7±6,0	254±22*	284,6±46,7*	282,5±57,0*
7	ИВР, усл. ед.	180,8±10,0	396±31*	452,9±66,6*	436,2±80,1*
8	ВПР, $1/с^2$	4,08±0,15	7,21±0,43*	7,81±0,95*	7,81±1,08*
9	ПАПР, 1/с	50,7±1,8	76,7±3,0*	81,8±6,1*	78,8±8,1*
10	SDNN, мс	52,0±2,7	35,3±1,5*	32,1±3,7*	34,1±3,9*
11	RMSSD, мс	36,9±3,0	24,9±1,3*	20,5±2,0*	23,9±3,3*
12	TP, $мс^2$	2299±337	1115±82*	799±152*	949±161*
13	HF, %	18,9±1,2	19,1±1,3	14,7±1,9*	19,8±3,5
14	LF, %	31,2±1,6	33,7±1,2	31,4±3,2	31,4±3,3
15	VLF, %	49,9±2,0	47,1±0,4	53,9±3,8	48,4±4,1
16	LF/HF, ед.	2,22±0,19	2,47±0,16	2,75±0,40	3,04±0,70*
17	HFnorm, %	38,0±1,8	34,4±1,4	32,1±3,5	36,3±5,0
18	LFnorm, %	62,0±1,8	65,6±1,4	67,9±3,5	63,7±5,0

Примечание: * – достоверность по отношению к контролю по t-критерию Стьюдента при p <0,05.

Таблица 2. Влияние выкуренной сигареты на показатели вариационной пульсометрии (M±m)

№	ПОКАЗАТЕЛИ	1 ГРУППА, КУРИЛЬЩИКИ (N=40)		ПОВЫШЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ	2 ГРУППА, КУРИЛЬЩИКИ, ПРИМЕНЯВШИЕ МЕКСИДОЛ® (N=16)		ПОВЫШЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ
		ФОН	ПОСЛЕ СИГАРЕТЫ		ФОН (ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ)	ПОСЛЕ СИГАРЕТЫ	
		1	2		3	4	
1	ЧСС, уд. мин	73,2±1,1	77,6±1,0*	+	72,8±3,0	74,6±3,3	-
2	АМо, %	61,7±1,8	66,0±1,4*	+	62,9,5±4,6	63,6±4,2	+
3	ВР, ΔХ, с	0,211±0,009	0,189±0,008*	+	0,200±0,020	0,203±0,021	-
4	ИН, усл. ед.	254±22	294±20	+	282,5±57,0	261,1±53,8	-
5	ИВР, усл. ед.	396±31	443±27	+	436,2±80,1	390,7±65,0	-
6	ВПР, $1/с^2$	7,21±0,43	8,10±0,37	+	7,81±1,08	7,34±1,06	-
7	ПАПР, 1/с	76,7±3,0	86,5±2,9	+	78,8±8,1	81,5±8,6	+
8	SDNN, мс	35,3±1,5	33,0±3,2	-	34,1±3,9	33,0±3,8	-
9	RMSSD, мс	24,9±1,3	26,0±3,2	+	23,9±3,3	19,8±2,9	-
10	TP, $мс^2$	1115±82	1625±483	+	949±161	824±167	-
11	HF, %	19,1±1,3	17,6±1,1	-	19,8±3,5	14,3±3,7*	-
12	LF, %	33,7±1,2	31,5±1,4	-	31,4±3,3	24,3±1,6	-
13	VLF, %	47,1±0,4	50,9±2,6	+	48,4±4,1	61,4±4,0*	+
14	LF/HF, ед.	2,47±0,16	2,65±0,25	+	3,04±0,70	2,65±0,39	-
15	HFnorm, %	34,4±1,4	36,1±1,8	+	36,3±5,0	32,8±4,3	-
16	LFnorm, %	65,6±1,4	63,9±1,8	-	63,7±5,0	67,2±4,3	+
17	Доля курильщиков с повышением показателя ВСР после выкуренной сигареты			0,75			0,25**

Примечание: * – достоверность по отношению к фону по t-критерию Стьюдента при p <0,05; ** – отличия от 1-й группы статистически значимы, критерий x^2, p <0,05.

то же время вероятное воздействие препарата Мексидол® на регуляторные механизмы, опосредованное через перестройку мембран и рецепторный аппарат, очевидно. Вероятно, критерии эффективности лечения необходимо оценить, используя добавочную провокационную пробу. Она выражалось в исследовании, когда в 2 группах после записи КИГ курильщик выкуривает «привычную» сигарету по заданным условиям за 3 мин, оставляя 1 см до фильтра. До «пробы с сигаретой» последнее выкуривание было не менее чем за 2 ч. После этого проводится повторная запись КИГ. Результаты такого исследования представлены в *табл. 2.*

Несмотря на то что 1-я группа курильщиков уже имела по сравнению с контролем исходные отличия по таким показателям, как учащение ритма, активация симпатической и уменьшение парасимпатической регуляции, выкуренная сигарета приводила к добавочным изменениям. Отмечалось достоверные учащение ЧСС, повышение АМо и снижение ВР (ΔХ). Остальные показатели недостоверно, но повышались, и общая доля такого повышения составила 75% от всех регистрируемых показателей, что еще раз подчеркивало добавочную симпатическую стимуляцию.

У курильщиков 2-й группы после курса применения Мексидола® отмечалась другая картина в показателях КИГ. Достоверные сдвиги были только у двух показателей спектрального анализа. Неожиданным стало снижение доли показателя HF (%), который отражает содержание в спектре волны высокой частоты (дыхательные волны). Их уменьшение отражает понижение активности парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга, которое реализуется через блуждающий нерв.

Но в то же время значительно повысилась доля в регуляции показателя VLF (очень низкочастотные волны). По современным понятиям [1, 9], они отражают активность центральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечного ритма. Как правило, их реализация осуществляется через изменение содержания в крови различных гормонов.

Общая доля повышения составила только 25% от всех регистрируемых показателей, что достоверно по сравнению с 1-й группой. По нашему мнению, такие сдвиги в сторону меньшего влияния симпатической активации положительны и являются результатом влияния Мексидола® на гуморально-метаболические механизмы.

Полученные результаты не претендуют на рекомендации курильщикам курить и принимать Мексидол® для снижения симпатической активации. Однако при включении препарата в программу лечения никотиновой зависимости он, вероятно, привнесет положительный терапевтический эффект. Это может быть связано не только с влиянием препарата на уровень дофамина в мозге, но и на вегетативную регуляцию сердечного цикла. Как можно видеть (см. *табл. 1 и 2*), фоновое повышение ЧСС у курильщиков превышает показатели контроля в среднем на 8 ударов, а после выкуренной сигареты – на 12. По данным 30-летнего Фремингемского исследования, повышенная ЧСС связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ИБС и общей смертностью. При простом арифметическом расчете за 20 лет жизни в группах наших курильщиков их сердцу, даже при режиме жизни без нагрузки, придется перекачать дополнительно примерно 7500 т крови, и это все на фоне других факторов риска (артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии и др.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Курение в возрасте 45–51 год продолжительностью 10–20 лет при количестве сигарет до 20 в сутки приводит к учащению ЧСС, увеличению симпатической активности, снижению влияния парасимпатической вагусной регуляции, активности автономного контура регуляции сердечного ритма и суммарного эффекта влияния на синусовый узел симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, способности синусового узла к концентрации сердечного ритма. Эти изменения происходят на фоне резкого снижения общей спектральная мощности как суммарного эффекта воздействия на сердечный ритм всех уровней регуляции с увеличением коэффициента вагосимпатического баланса.
2. Курс лечения препаратом Мексидол® не вызывал достоверных перестроек показателей ВСР, что свидетельствует о ригидности вегетативной регуляция сердечного ритма у курильщиков в спокойном состоянии.
3. Выкуренная сигарета как «провокационная» проба в 1-й группе курильщиков вызывала достоверные сдвиги в симпатической активации в 75% изучаемых показателей ВСР, достоверное учащение ЧСС, повышение АМо и снижение DX.
4. Выкуренная сигарета как «провокационная» проба во 2-й группе курильщиков (Мексидол®) практически не вызвала активации симпатической активности; при этом достоверно повышалась активность центральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечного ритма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001. № 3. С. 106–127.
2. Болдырев А.А. Двойственная роль свободно-радикальных форм кислорода в ишемическом мозге. Нейрохимия. 1993. Т. 12. № 3. С. 3–12.
3. Деревянных Е.В., Яскевич Р.А. Распространность курения среди женщин медицинских работников крупной клинической больницы города Красноярска. In the World of scientific discoveries. 2016. № 12. С. 10–27.
4. Зайцева О.Е., Масагутов Р.М., Юлдашев В.Л. Табачная зависимость и метаболизм никотина: есть ли взаимосвязь? Fundamental research. 2014. № 10. С. 1612–1816.
5. Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Активированные кислородные метаболиты в биологических системах. Успехи современной биологии. 1993. Т. 113. № 3. С. 286–296.
6. Зубаткина О.В., Малахова М.Я. Критерии метаболической активности. Эфферентная терапия. 2002. Т. 8. № 4. С. 55–60.
7. Лобов А.Н., Давыдов П.В. Методы контроля функционального состояния организма и двигательные режимы больных с патологией сердечно-сосудистой системы. Практическое руководство. Москва, 2007. 179 с.
8. Мексидол®, инструкция по применению препарата. Госреестр ЛС Минздрава России.
9. Михайлов В.М. Вариабельность сердечного ритма. Опыт практического применения. Иваново, 2000. 200 с.
10. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и факторы риска в России. «Консультант врача», www.rosmedlib.ru

НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ®

О. В. ХРУПОВА
ГБУ «Рязанский областной клинический кардиодиспансер», г. Рязань

Цель работы – оценка нейропротективной эффективности Мексидола® у больных артериальной гипертензией (АГ) и сопутствующей хронической ишемии мозга (ХИМ).

Материал и методы. В исследование были включены 30 больных (25 женщин и 5 мужчин; средний возраст женщин – 65,8 лет, мужчин – 70,8 лет). Диагностическая программа включала сбор анамнеза, объективное обследование, лабораторное исследование, ЭКГ и динамическое наблюдение. Пациенты получали комбинированную антигипертензивную терапию с самоконтролем артериального давления (АД). Мексидол® применялся по следующей схеме: внутривенно струйно по 250 мг (5,0 мл) № 10, далее перорально по 250 мг (2 таб.) 2 раза в день в течение 2 мес.

Результаты. В начале лечения у 4 пациентов отмечалось повышение АД до 160/90 мм рт.ст., в дальнейшем его показатели не превышали 140/85 мм рт.ст. Гипертонических кризов не отмечалось. Уровень глюкозы крови у пациентов без сопутствующего сахарного диабета (СД) составил 5–5,1 ммоль/л, у пациентов с СД – 7,2 ммоль/л. Содержание общего холестерина в среднем равнялось 4,8 ммоль/л на фоне приема статинов. На ЭКГ ни у одного больного не отмечалась отрицательная динамика. У всех пациентов после курса лечения отмечалась существенная позитивная динамика в клинической картине болезни – улучшение когнитивных функций, психоэмоционального состояния. Побочных эффектов во время лечения не отмечалось.

Заключение. Добавление Мексидола® к традиционной комбинированной антигипертензивной терапии приводит к улучшению гемодинамических показателей и уменьшению частоты развития гипертонических кризов. Нейропротективное действие Мексидола® у больных АГ с сопутствующей ХИМ выражается в значительном улучшении когнитивных функций. Применение Мексидола® у этих пациентов не вызывает побочных эффектов, свойственных препаратам с нейропротекторным действием.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая ишемия мозга, Мексидол®.

Артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему остается одной из самых острых проблем современной терапии, кардиологии и неврологии.

Распространенность АГ в европейских странах составляет 30–45% от общей популяции и резко увеличивается по мере старения населения. АГ – одна из основных причин развития таких тяжелых осложнений, как ишемический и геморрагический инсульт, инфаркт миокарда, острая коронарная смерть, почечная и сердечная недостаточность, сосудистая деменция.

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) относится к хроническим формам нарушений мозгового кровообращения (НМК) и, по нашим данным, в сочетании с АГ встречается у амбулаторных пациентов старше 65 лет в 100% случаев.

Нейропротекция – стратегическое направление в терапии острых и хронических НМК, представляющее собой комплекс универсальных мер защиты головного мозга от структурных повреждений.

Показано, что основную опасность для нервных клеток при ишемическом поражении головного мозга представляет образование активных форм кислорода, накапливающихся в промежуточных звеньях дыхательной цепи. Нарушения метаболических процессов приводит к изменению проницаемости мембран и накоплению кальция внутри нейронов. Одновременно запускается реакция свободно-радикального окисления белков, нуклеиновых кислот и липидов. Активация процессов перекисного окисления

липидов (ПОЛ), истощение эндогенных антиоксидантов и нарушение регуляторных механизмов антирадикальной защиты рассматриваются как ключевые звенья повреждения нейронов. Нейрональные структуры наиболее уязвимы в условиях гиперпродукции свободных радикалов (так называемого окислительного стресса), так как поступление антиоксидантных факторов в условиях ишемии из кровеносного русла в головной мозг значительно снижено, а содержание фосфолипидов максимально во всем организме. Таким образом, тяжелые метаболические нарушения, быстрая деполяризация и дестабилизация клеточных мембран, неконтролируемое высвобождение свободных радикалов (СР), возбуждающих аминокислот и нейротрансмиттеров, а также поступление ионов кальция в клетки, изменение экспрессии генов – вот далеко не полный перечень точек приложения нейропротекторных препаратов.

Учитывая, что большинство пациентов АГ в сочетании с ХИМ составляют пожилые люди и для них характерно ухудшение связывания лекарств с белками плазмы, снижение активности ферментов, почечной экскреции и метаболизма в печени, на первый план выходит концепция мультимодальной фармакотерапии, когда приоритет терапии отдается препарату с несколькими фармакологическими клиническими эффектами. Ярким представителем таких препаратов является Мексидол®.

Мексидол® – оригинальный отечественный препарат с успешным 20-летним применением в реальной клинической практике, доказавший свою эффективность и безопасность в многочисленных клинических исследованиях.

Мексидол® состоит из двух связанных и функционально значимых соединений: 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и сукцината (янтарной кислоты). Сочетание в структуре Мексидола® двух соединений с уникальными свойствами обеспечивает его хорошую проходимость через гематоэнцефалический барьер, высокую биодоступность и воздействие на различные мишени, следствием чего являются широкий спектр эффектов препарата и высокий терапевтический потенциал.

Механизм действия Мексидола® обусловлен его антиоксидантным и мембранопротекторным действием. Препарат ингибирует ПОЛ в мембране, изменяет ее физико-химические свойства, текучесть и фосфолипидный состав, а также снижает уровень первичного радикала нитрооксида.

Препарат улучшает метаболизм в ткани мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов, стабилизирует мембранные структуры эритроцитов и тромбоцитов. Мексидол® также оказывает гиполипидемическое действие, уменьшает содержание общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Кроме того, Мексидол® повышает содержание дофамина в головном мозге. Под действием этого препарата отмечается усиление компенсаторной активации гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле трикарбоновых кислот в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, происходит активация энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизация клеточных мембран.

Мексидол® прерывает ишемический каскад, воздействуя на важнейшие его этапы – расстройство энергосинтеза, глутаматную эксайтотоксичность и оксидантный стресс. Благодаря универсальному механизму действия, препарат может применяться при всех нозологиях, сопровождающихся ишемией и гипоксией, но в первую очередь при ишемии наиболее энергозатратных органов и систем организма – нервной и сердечно-сосудистой.

Эффективность Мексидола® в терапии ХИМ подтверждена в ряде клинических исследований. Было показано, что препарат способствует улучшению перфузионных характеристик мозга при хронических цереброваскулярных заболеваниях, развившихся на фоне атеросклероза, в том в сочетании с умеренной АГ.

Цель работы – оценка нейропротективной эффективности Мексидола® у больных АГ и сопутствующей ХИМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 30 больных (25 женщин и 5 мужчин; средний возраст женщин – 65,8 лет, мужчин – 70,8 лет). Диагностическая программа включала сбор анамнеза, объективное обследование, лабораторное исследование (общеклинические анализы, биохимические показатели с оценкой углеводного и липидного обмена), инструментальное исследование (ЭКГ) и динамическое наблюдение. Пациенты получали комбинированную антигипертензивную терапию (диуретики, бета-блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, сартаны) с самоконтролем артериального давления (АД).

Мексидол® в рамках исследования применялся по следующей схеме: внутривенно струйно по 250 мг (5,0 мл) № 10, далее перорально по 250 мг (2 таб.) 2 раза в день в течение 2 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В начале лечения у 4 пациентов (3 женщины и 1 мужчина) отмечалось повышение АД до 160/90 мм рт.ст., в дальнейшем при его контроле показатели не превышали 140/85 мм рт.ст. (сред-

ний показатель 130/80 мм рт.ст). Гипертонических кризов не отмечалось.

Уровень глюкозы крови у пациентов без сопутствующего сахарного диабета (СД) составил 5–5,1 ммоль/л, у пациентов с СД – 7,2 ммоль/л. Содержание общего холестерина в среднем равнялось 4,8 ммоль/л на фоне приема статинов.

На ЭКГ ни у одного больного не отмечалась отрицательной динамики. У всех пациентов после курса лечения отмечалась существенная позитивная динамика в клинической картине болезни – улучшение когнитивных функций, психоэмоционального состояния. Побочных эффектов во время лечения не отмечалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Добавление Мексидола® к традиционной комбинированной антигипертензивной терапии приводит к улучшению гемодинамических показателей и уменьшению частоты развития гипертонических кризов. Нейропротективное действие Мексидола® у больных АГ с сопутствующей ХИМ выражается в значительном улучшении когнитивных функций. Применение Мексидола у этих пациентов не вызывает побочных эффектов, свойственных препаратам с нейропротекторным действием, что позволяет использовать Мексидол® с большой терапевтической широтой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т.А. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике. РМЖ. 2016. Т. 24. № 7. С. 434–438.
2. XI Национальный конгресс терапевтов. Терапевтический архив. 2016. Т. 88. № 12.
3. Шишкова Н.В. Нейропротекция у пациентов с артериальной гипертонией: минимизация неблагоприятного прогноза. Терапевтический архив. 2014. Т. 86. № 8. С. 113–118.
4. Щулькин А.В. Мексидол: современные аспекты фармакокинетики и фармакодинамики. Фарматека. 2016. № 4–16. С. 65–71.

НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ АТАКЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ®

Г.М. ШАКИРОВА
ГАУЗ «Городская поликлиника № 1» г. Казани

Цель наблюдения – изучение терапевтических возможностей коррекции кризового течения артериальной гипертензии (АГ) при помощи нейропротекторного препарата Мексидол®.

Материал и методы. В городской поликлинике № 1 г. Казани с сентября 2016 по октябрь 2017 г. наблюдалось 115 пациентов с кризовым течением АГ. В исследование были включены больные с впервые выявленными гипертоническими кризами (ГК), с некупирующимся ГК, с повторными ГК в течение последних 48 ч, а также пациенты, имеющие ГК с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Первая (основная) группа пациентов после купирования ГК и коррекции гипотензивной терапии в схеме амбулаторного лечения получала Мексидол® внутривенно в дозе 100 мг/сут с последующим переходом на прием таблетированной формы препарата в режиме 250 мг 3 раза/сут на протяжении 2–3 мес. Второй (контрольной) группе пациентов после купирования ГК, так же как и основной группе, проводилась коррекция терапии АГ и других модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска (ССР). Гипотензивным средством, использовавшимся в исследовании, была фиксированная комбинация лизиноприла (по 10–20 мг/сут) и амлодипина (по 5–10 мг/сут). Обе группы пациентов постоянно наблюдались на протяжении 6 мес.

Результаты. В исследовании выявлена существенная польза от включения в схему лечения больных со злокачественным течением АГ нейрометаболического препарата Мексидол®, которое позволяет не только уменьшить частоту ГК и снизить резистентность к антигипертензивной терапии, но и препятствует развитию когнитивных дисфункций сосудисто-дегенеративного генеза.

Заключение. Мексидол® целесообразно рекомендовать в качестве средства, потенцирующего и пролонгирующего действие гипотензивной терапии у больных с АГ. Препарат имеет ряд положительных плейотропных эффектов, в числе которых улучшение когнитивных способностей больных с кризовым течением АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертонический криз, транзиторная ишемическая атака, Мексидол®.

Артериальная гипертензия (АГ) и ее осложнения продолжают занимать лидирующие позиции в структуре инвалидности и смертности населения планеты. Несмотря на значительные успехи последних лет в борьбе с АГ, она по-прежнему остается самой актуальной проблемой практической медицины ввиду широкой распространенности и угрозы развития витальных осложнений со стороны органов-мишеней. Влияние АГ на развитие и течение острых (транзиторная ишемическая атака, острая гипертоническая энцефалопатия, инсульт) и хронических (хроническая гипертоническая энцефалопатия, атеросклероз сосудов головного мозга) сосудистых заболеваний ЦНС, а также сердца и почек определяет ухудшение дальнейшего прогноза, качества жизни и социальной адаптации больных.

Особую актуальность для врачей имеют вопросы борьбы со злокачественным течением АГ, которое выражается в резистентности к терапии и развитии кризов, что, в свою очередь, определяет скорость и глубину поражения органов-мишеней, существенно повышает частоту осложнений. Так, по данным разных исследователей, в общей популяции гипертонические кризы (ГК) встречаются у 1–7 % больных АГ. В городской поликлинике № 1 г. Казани ежегодно фиксируется около 100 тыс. случаев ГК.

Необходимо помнить, что сегодня к ГК следует относить только те случаи, когда остро возникшее выраженное повышение АД предшествует

острому поражению органов-мишеней и служит одной из его причин, а не наоборот.

В накапливающихся клинических исследованиях и наблюдениях отмечается благоприятное влияние фармакологических средств нейропротекторного действия на течение и прогноз АГ. К таким препаратам относится Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат) – ингибитор свободно-радикальных процессов, разносторонне воздействующий на патогенетические механизмы сосудистого и дегенеративного повреждения головного мозга, способный оказывать благотворное влияние и на течение АГ. Также стоит отметить его гиполипидемическое действие, которое проявляется уменьшением содержания общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

В связи с этим **целью** нашей работы стало изучение терапевтических возможностей коррекции кризового течения АГ при помощи нейропротекторного препарата Мексидол® с учетом многочисленных литературных данных, свидетельствующих о его антиоксидантном, антигипоксантном, антиагрегантном и мембранопротекторном действии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В городской поликлинике № 1 г. Казани на протяжении года, с сентября 2016 по октябрь 2017 г., наблюдалось 115 пациентов с кризовым течением АГ. Критерием включения в исследование было наблюдение по поводу неосложненного ГК. Наблюдались пациенты с впервые выявленными ГК, некупирующимся ГК, повторными ГК в течение последних 48 ч (и повторным обращением за медицинской помощью), а также пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (т.е. с вероятностью трансформации состояния в осложненный ГК).

К критериям исключения из наблюдения относились осложненный ГК, нарушения сердечного ритма, возраст старше 60 лет, беременность и лактация, коморбидная патология в стадии декомпенсации, а также непереносимость Мексидола®. Для диагностики АГ использовались критерии Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов 2013 г. Артериальное давление (АД) измерялось при помощи механического аппарата, когнитивные функции оценивались посредством краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE).

Целью амбулаторного лечения было купирование ГК и посткризовая стабилизация состояния пациентов АГ с последующей профилактикой повторных кризов и уменьшением суммарного риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Критерием эффективности купирования ГК было исчезновение или выраженное уменьшение его клинической симптоматики и снижение уровня АД <180/110 мм рт.ст., при этом скорость снижения АД должна была составлять 15–25% в течение 90–120 мин с последующим достижением целевого АД в течение нескольких часов, но не ранее 48 ч от начала терапии.

Наблюдавшиеся пациенты распределялись в 2 группы. Первая (основная) группа пациентов после купирования ГК и коррекции гипотензивной терапии в схеме амбулаторного лечения получала Мексидол® внутривенно в дозе 100 мг/сут с последующим переходом на прием таблетированной формы препарата в режиме 250 мг 3 раза/сут на протяжении 2–3 мес. Второй (контрольной) группе пациентов после купирования ГК, так же как и основной группе, проводилась коррекция терапии АГ и других модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска (ССР). Гипотензивным средством, использовавшимся в исследовании, была фиксированная комбинация лизиноприла (по 10–20 мг/сут) и амлодипина (по 5–10 мг/сут).

Обе группы пациентов постоянно наблюдались на протяжении 6 мес. Точками контроля служило значение АД во время ежемесячного визита к участковому врачу. Кроме этого, все пациенты вели индивидуальный дневник, в котором дважды в день (иногда чаще) регистрировали показатели АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), возникновение ГК и связанные с ними госпитализации, а также прием препаратов в амбулаторных условиях. Это позволило оценить приверженность пациентов к лечению, отследить динамику АД и ЧСС, а также рассчитать частоту ГК и показатель среднего гемодинамического давления (СГД) по формуле Хикема (мм рт.ст.):

$$СГД = ДАД + \frac{1}{3} ПД,$$

где ДАД – диастолическое давление (мм рт.ст.), а ПД – пульсовое давление (мм рт.ст.).

Удобство этого показателя заключается в сглаживании суточных колебаний АД, что, в свою очередь, позволяет анализировать степень влияния терапии на показатели АД. Обработке также подвергались результаты офисного измерения АД во время ежемесячного посещения участкового врача-терапевта.

Обе группы сравнения были сопоставимы по возрасту и полу. Так, средний возраст пациентов в первой группе составил 50,6±3,8 года, а во второй – 55,3±2,9 года ($p > 0,05$). Гендерное распределение пациентов обеих групп в соответствии с типом неосложненного ГК представлено в *табл. 1.*

Данные *табл. 1* свидетельствуют о существенном преобладании женщин, наблюдаемых с неосложненным ГК всех типов. Соотношение мужчин и женщин среди наблюдаемых паци-

ентов составило в основной группе 1 к 2,2, а в контрольной – 1 к 2. Наибольшее количество случаев ГК в обеих группах сравнения пришлось на ГК, повторившийся в течение 48 ч и вызвавший необходимость повторного обращения за медицинской помощью: 19 пациентов (32,7%) в основной группе и 18 (31,6%) – в группе контроля.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты, наблюдавшиеся в условиях амбулаторно-поликлинического учреждения с диагнозом неосложненного ГК, были обследованы согласно стандартному протоколу, а также консультированы смежными специалистами в зависимости от спектра жалоб, анамнестических данных и результатов обследования.

В *табл. 2* представлены показатели лабораторного обследования больных, касающиеся основных модифицируемых факторов ССР. Эти данные свидетельствуют о сопоставимости основных показателей ССР в обеих группах сравнения, отсутствии достоверных отличий по всем категориям. Среди лиц основной группы несколько выше оказались показатели индекса массы тела, глюкозы венозной крови, систолического и диастолического АД, процент курящих лиц и МНО.

В *табл. 3* указан спектр выявленной сопутствующей патологии у участников исследования. Представленные данные также свидетельствуют о сопоставимости групп сравнения.

Отметим, что распределение нозологических форм, приведенное в *табл. 3*, свидетельствует о коморбидности этих заболеваний с АГ в рамках

Таблица 1. Гендерное распределение участников исследования с различными типами гипертонического криза

ТИП ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО КРИЗА (ГК)	ГРУППЫ ИССЛЕДОВАНИЯ			
	МЕКСИДОЛ® (N=58)		КОНТРОЛЬ (N=57)	
	М	Ж	М	Ж
Впервые выявленный ГК	4 (6,8)	9 (15,5)	5 (8,7)	10 (17,5)
Не купирующийся ГК	1 (1,7)	10 (17,2)	0	10 (17,5)
Повторный ГК через 48 ч	3 (5,1)	16 (27,5)	4 (7,0)	14 (24,5)
ГК с риском осложнений	1 (1,7)	14 (24,1)	1 (1,8)	13 (26,3)

Таблица 2. Показатели модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска у обследованных пациентов (M±a)

ФАКТОРЫ РИСКА	ПОКАЗАТЕЛИ ФАКТОРОВ РИСКА В ГРУППАХ ИССЛЕДОВАНИЯ	
	МЕКСИДОЛ®	КОНТРОЛЬ (N=57)
Индекс массы тела, кг/м^2	28,7±3,4	27,9±3,6
Общий холестерин, ммоль/л	5,9±0,7	6,3±0,9
Триглицериды, ммоль/л	1,7±0,6	2,0±0,5
Глюкоза, ммоль/л	6,1±0,8	5,9±0,5
Систолическое АД, мм рт.ст.	139,2±13,4	135,2±9,6
Диастолическое АД, мм рт.ст.	85,6±8,0	80,1±7,8
Процент курящих	30,1	24,1
Урикемия, ммоль/л	345,5±73,4	356,1±57,6
МНО	1,5±0,3	1,3±0,2
Гемоглобин, г/л	128,5±16,2	136,4±15,7
СОЭ, мм/ч	11,7±4,1	13,8±3,2

существующих сегодня представлений о патогенезе метаболического синдрома.

В соответствии с целью исследования проанализировано общее количество ГК, включая повторные, у пациентов обеих групп в течение каждого месяца. В основной группе (среди пациентов, получавших Мексидол®) на протяжении первых двух месяцев наблюдения ни один из больных не был повторно госпитализирован по поводу осложненных ГК, в то время как в группе сравнения было 4 таких пациента в первый месяц наблюдения и 3 – во второй, причем один из этих пациентов госпитализировался дважды. В третий месяц наблюдения 3 пациента из группы Мексидола® и 7 пациентов контрольной группы лечились стационарно. При этом у 3 пациентов контрольной группы ГК осложнился в одном случае острой гипертензивной энцефалопатией (ОГЭ), а в другом – острым коронарным синдромом (ОКС). Аналогичная динамика была зарегистрирована на четвертый месяц наблюдения: 4 больных из группы Мексидол® и 11 из контрольной группы были госпитализированы. При этом у 2 пациентов основной группы ГК осложнился транзиторной ишемической атакой (ТИА) в вертебробазилярном сосудистом бассейне. В группе сравнения также у 2 пациентов ГК осложнился ТИА, но при этом у одного пациента он трансформировался в ишемический инсульт. Также в группе сравнения у одной пациентки на фоне повторного ГК остро возникла декомпенсация когнитивных функций с развитием тяжелой деменции, но без грубого неврологического дефицита. Проведенное на третий день пребывания в стационаре магнитно-резонансное исследование головного мозга выявило у больной наличие свежего очага в коре медиабазального отдела правой лобной доли. Динамика частоты ГК в группах наблюдения представлена на *рис. 1.*

Как видно из *рис. 1*, у пациентов, получавших в схеме лечения Мексидол®, уже на втором месяце наблюдения отмечалось существенное снижение

Таблица 3. Характеристика групп исследования по спектру сопутствующей патологии

НОЗОЛОГИЯ	ГРУППЫ ИССЛЕДОВАНИЯ			
	МЕКСИДОЛ® (N=58)		КОНТРОЛЬ (N=57)	
	АБС.	%	АБС.	%
Артериальная гипертензия (АГ) I стадии	15	25,8	13	22,8
АГ II стадии	40	62,9	38	66,6
АГ III стадии	13	22,4	11	19,2
Дисциркуляторная энцефалопатия I–II стадии	31	53,4	28	49,1
ИБС	20	34,4	22	38,5
Подагра	6	10,3	8	14,0
Гипотиреоз	9	15,5	10	17,5
Хроническая обструктивная болезнь легких	14	24,1	12	21,0
Артрозоартрит	17	29,3	15	26,3
Сахарный диабет	15	25,8	14	24,5
Анемия	7	12,0	5	8,7
Гепатоз/гепатит	25	43,1	20	35,0
Желчнокаменная болезнь	7	12,0	8	14,0
Язвенная болезнь	4	6,8	3	5,2
Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей	5	8,6	1	1,7

Рис. 1. Общее количество всех гипертонических кризов среди участников исследования по месяцам наблюдения

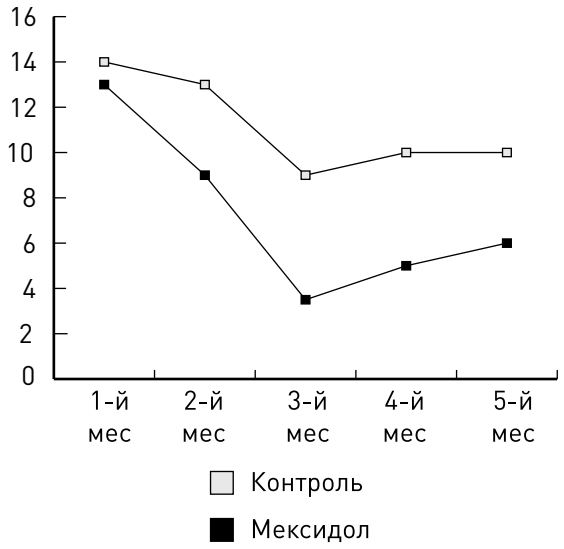
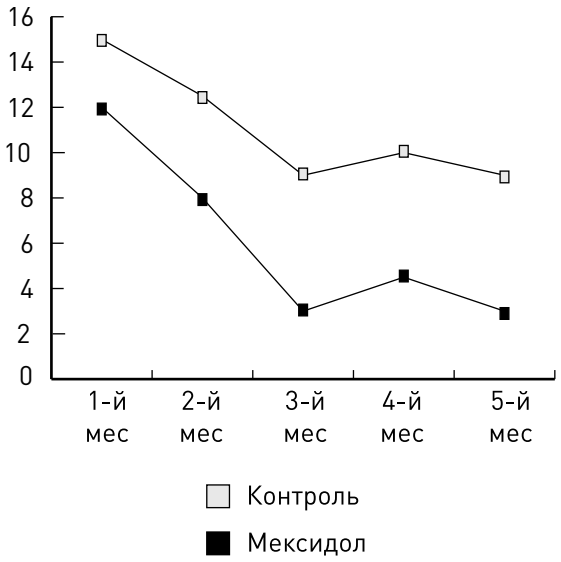


Рис. 2. Динамика количества «кризующих» пациентов во время наблюдения в группах исследования



частоты ГК по сравнению с контрольной группой пациентов. Максимальное снижение этого показателя в обеих группах отмечено на 3-й месяц после выписки из стационара, при этом количество ГК в группе Мексидола® было в 2,5 раза меньшим. В последующем (3–5-й месяц наблюдения) отмечалось небольшое возрастание количества ГК в обеих группах, что, по-видимому, связано с началом истощения положительных эффектов проведенного лечения и нарастающей резистентностью к гипотензивной терапии. При этом количество зарегистрированных в основной группе ГК оставалось существенно меньшим: в 3 раза на 4-й месяц и в 2 раза на 5-й месяц наблюдения, что говорит о снижении резистентности к гипотензивной терапии и пролонгации лечебного эффекта, связанных с приемом Мексидола®.

Рисунок 2 отражает аналогичную динамику: число повторно «кризующих» лиц за 5 мес наблюдения. В группе пациентов, принимавших в схеме лечения Мексидол®, число таких пациентов было значительно меньшим. Разница между группами более чем в 2 раза сохранялась вплоть до конца периода наблюдения.

Результаты ежемесячного измерения офисного АД у групп сравнения представлены в *табл. 4*. Эти данные свидетельствуют о более выраженной реакции на гипотензивную терапию в группе лиц, получавших в схеме лечения Мексидол®. Положительная динамика показателей АД отмечалась сразу после коррекции антигипертензивной терапии в обеих группах, однако в группе Мексидола® она более существенна. Несмотря на более выраженное снижение АД в основной

Таблица 4. Динамика офисного артериального давления в группах исследования (M±m)

МЕСЯЦ ИССЛЕДОВАНИЯ	ПОКАЗАТЕЛИ ОФИСНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ (АД)			
	СИСТОЛИЧЕСКОЕ АД, ММ РТ.СТ.	ДИАСТОЛИЧЕСКОЕ АД, ММ РТ.СТ.	СИСТОЛИЧЕСКОЕ АД, ММ РТ.СТ.	ДИАСТОЛИЧЕСКОЕ АД, ММ РТ.СТ.
	МЕКСИДОЛ® (N=58)		КОНТРОЛЬ (N=57)	
1-й	139,2±2,4	86,6±1,3	141,6±2,0	84,9±1,6
2-й	141,8±2,5	88,7±1,4	146,1±2,2	87,2±1,5
3-й	150,7±3,0	85,1±1,4	151,1±2,4	89,0±1,4
4-й	160,1±2,1	91,2±1,1	157,5±1,7	93,8±1,4
5-й	139,2±13,4	92,3±1,3	164,3±2,4	95,6±1,6

группе, статистически значимая разница появлялась лишь на 4-м и 5-м месяце наблюдения. Так, систолическое АД на 4-м месяце наблюдения в основной группе составило 160,1±2,1 мм рт.ст., а в группе контроля – 157,5±1,7 мм рт.ст. Такой же результат получен и в отношении диастолического АД: 91,2±1,1 мм рт.ст. в группе Мексидола® и 93,8±1,4 мм рт.ст. в контрольной группе.

На 5-м месяце достоверные отличия были получены только по показателям систолического АД: в основной группе оно составило 139,2±3,4 мм рт.ст., а в контрольной – 164,3±2,4 мм рт.ст. Таким образом, результаты изучения динамики офисного АД после проведенного курса лечения свидетельствуют о более выраженном снижении АД у лиц, в схему терапии которых был добавлен Мексидол®. Кроме этого, более низкие цифры офисного АД у пациентов основной группы также свидетельствуют о снижении резистентности к гипотензивной терапии.

В *табл. 5* представлены результаты изучения 5-месячной динамики СГД, рассчитанного по данным индивидуальных дневников пациентов. Как видно из нее, начиная с 3-го месяца, в основной группе больных наблюдалось большее снижение показателей СГД. При этом статистически значимое снижение этого показателя у больных, принимавших Мексидол®, отмечается на 3-й, 4-й и 5-й месяц регистрации ими показателей АД в индивидуальных дневниках. Таким образом, результаты анализа показателей СГД подтверждают данные, полученные при изучении офисного АД и частоты возникновения повторных ГК в группах сравнения, и свидетельствуют о положительном влиянии нейрометаболической терапии на течение АГ.

Необходимо отметить, что 2 пациента женского пола (3,4%) из основной группы были исключены из представленного анализа в связи с развитием побочных реакций. Так, у одной (1,7%) из них возникла аллергическая реакция по типу крапивницы, но однозначную связь с приемом тестируемого препарата установить не удалось, поскольку проявления аллергии сохранились и после его отмены. У другой (1,7%) пациентки 65 лет во время амбулаторного лечения было зарегистрировано несистемное головокружение. Этот нежелательный эффект исчез на пятый день после отмены препарата и был связан с обнаруженным впоследствии гемодинамически значимым (70%) стенозом левой внутренней сонной артерии. В целом следует отметить хорошую переносимость Мексидола®: зарегистрированные побочные реакции были редкими, клинически нетяжелыми и в большинстве случаев исчезали после отмены препарата. Возникновение таких побочных реакций, как аритмии и пресинкопе, диктует необходимость более тщательного скрининга на этапе отбора пациентов и отчасти объясняется недостаточностью диагностических возможностей, поскольку не всем пациентам с ГК с учетом современных реалий проводится холтеровское мониторирование ЭКГ и ультразвуковое сканирование магистральных сосудов головы и шеи.

Суммируя полученные в исследовании результаты, необходимо отметить существенную пользу от включения в схему лечения больных со злокачественным течением АГ нейрометаболической терапии, которая позволяет не только уменьшить частоту ГК и снизить резистентность к антигипертензивной терапии, но и препятствует развитию когнитивных дисфункций сосудисто-дегенеративного генеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Мексидол® служит эффективным нейрометаболическим средством борьбы со злокачественным течением АГ, способствуя сниже-

Таблица 5. Динамика среднего гемодинамического давления (M±m)

МЕСЯЦ	ГРУППЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
	МЕКСИДОЛ® (N=58), ММ РТ.СТ.	КОНТРОЛЬ (N=57), ММ РТ.СТ.
1-й	104,0±1,3	104,1±1,1
2-й	105,8±1,2	106,9 ± 1,2
3-й	104,1 ± 1,1	110,1 ± 1,3
4-й	111,1 ± 1,2	116,2 ± 1,6
5-й	113,7 ± 1,5	118,8 ± 1,4

нию частоты ГК, уменьшая резистентность к антигипертензивной терапии и обеспечивая пролонгирование терапевтического эффекта, достигнутого в ходе амбулаторного лечения.
2. Мексидол® следует рекомендовать в качестве средства, потенцирующего и пролонгирующего действие гипотензивной терапии у больных с АГ.
3. Мексидол® имеет ряд положительных плейотропных эффектов, в числе которых улучшение когнитивных способностей больных с кризовым течением АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. Т. 7. № 6. Прил. 2. С. 1–29.
2. Александровский Ю.А. Психофармакотерапия. М.: Издательский центр «Академия», 2005.
3. Белова Л.А., Машин В.В., Никитин Ю.М, Белова Н.В., Ниязова Р.М., Рыкер С.А. Дисфункция эндотелия и состояние структурно-функциональных уровней сосудистой системы головного мозга при гипертонической энцефалопатии. Неврологический вестник. 2012. № 1. С. 3–9.
4. Aggarwal M., Khan I.A. Hypertensive crisis: hypertensive emergencies and urgencies. Cardiol. Clin. 2006; 24: 135–46.
5. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Носенко Н.С. Гипертензивные кризы: классификация и современное лечение. Кардиология. 2002. № 2. С. 88–94.
6. Верткин А.Л. Гипертонические кризы. Cons. Med. 2000. № 2. С. 362–367.
7. Vaughan C.J., Delanty N. Hypertensive emergencies. Lancet. 2000; 356: 411–17.
8. Blumenfeld J.D., Laragh J.H. Management of hypertensive crises: the scientific basis for treatment decisions. AJH. 2001; 14: 1154–67.
9. Терещенко С.Н. Гипертонические кризы, современные принципы терапии. Системные гипертензии. 2004. Т. 6. № 2. С. 42–46.
10. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Гипертонические кризы: существуют ли реальные противоречия в классификации и лечении? Сердце. 2003. № 2. С. 116–127.
11. Голиков А.П., Лукьянов М.М., Руднев Д.В. и др. Тактика лечения и профилактика кризов у больных гипертонической болезнью на фоне ишемической болезни сердца: Методические рекомендации. М., 2005.
12. Голиков А.П. Гипертонические кризы у лиц пожилого возраста. Терапевтический архив. 1999. № 9. С. 21–24.
13. Чуканова Е.И. Кавинтон в комплексном лечении пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью. Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2009. № 9. С. 35.
14. Дадашева М.Н. и соавт. Алгоритм терапии дисциркуляторной энцефалопатии у больных с артериальной гипертензией в общей врачебной практике. РМЖ. 2009. Т. 17. № 20. С. 1320–1324.
15. Ощепкова Е.В. Гипертоническая энцефалопатия: принципы профилактики и лечения. Consilium Medicum. 2004. Т. 6. № 2. С. 128–133

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® НА ЧАСТОТУ РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

И.Е. ЮНОНИН, Д.В. ОМЕЛЬЧЕНКО
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России

Цель исследования – оценить целесообразность включения препарата Мексидол® в схему комплексной терапии ишемической болезни сердца (ИБС), оценить эффективность его воздействия на клиническое течение заболевания и качество жизни.

Материал и методы. В исследование были включены 30 больных (18 мужчин и 12 женщин), группу контроля составили 30 здоровых пациентов. Суточное мониторирование ЭКГ проводили с помощью прибора «Кардиотехника 04 АД» («Инкарт» Санкт-Петербург) по стандартной методике. Основной группе пациентов была назначена базисная терапия в сочетании с Мексидолом® в дозе 250 мг 2 раза/сут. Продолжительность лечения составила 8 нед, длительность наблюдения – 12 нед. Все пациенты находились на амбулаторном лечении.

Результаты. Применение Мексидола® способствовало снижению уровня тревоги, улучшению клинических показателей и субъективной оценки качества жизни больных ИБС. У большинства пациентов, получавших препарат, происходили нормализация суточной структуры сердечного ритма, стабилизация коллатерального коронарного кровотока, снижение количества пароксизмальных нарушений ритма и частоты приступов стенокардии, уменьшение средней продолжительности ишемии и средней продолжительности ишемии за сутки, а также увеличение толерантности к физическим нагрузкам.

Заключение. Включение Мексидола® в стандартную терапию у больных ИБС позволяет существенно снизить обращаемость пациентов в лечебно-профилактические учреждения и временную нетрудоспособность.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, нарушение ритма сердца, стенокардия, коронарная недостаточность, пароксизмальные нарушения ритма, Мексидол®.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в течение долгих лет остается одной из главных причин смертности и увеличения временной нетрудоспособности в развитых странах. Современные достижения в кардиологии позволили выявить, что важную роль в развитии нарушений функции сердца у больных ИБС играют расстройства метаболизма в ишемизированном миокарде, в связи с чем представляется патогенетически обоснованным применение препаратов-кардиоцитопротекторов, способных оказывать прямое или опосредованное положительное воздействие на биохимические механизмы в пораженных участках сердечной мышцы. Наиболее перспективным метаболическим цитопротектором из группы антигипоксантов и антиоксидантов прямого действия можно признать Мексидол®. С учетом многогранного влияния этого препарата как на сосудистую, так и нейроэндокринную системы нами было предложено включить его в схему комплексной терапии ИБС, оценить эффективность воздействия на клиническое течение заболевания и качество жизни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование на базе ГУЗ «Клиническая больница № 8» Ярославской области (г. Ярославль) были включены 30 больных (18 мужчин и 12 женщин), группу контроля составили 30 здоровых пациентов. Диагноз устанавливался на основании данных анамнеза, клинического и лабораторного обследований.

Суточное мониторирование ЭКГ проводили с помощью прибора «Кардиотехника 04 АД» («Инкарт» Санкт-Петербург) по стандартной методике. Основной группе пациентов была назначена базисная терапия в сочетании с Мексидолом® в дозе 250 мг 2 раза/сут. Продолжительность лечения составила 8 нед,

длительность наблюдения – 12 нед. Все пациенты находились на амбулаторном лечении.

Всем пациентам проводили общеклиническое обследование. Учитывались особенности течения основного заболевания, включая оценку болевого синдрома и частоту возникновения нарушений сердечного ритма. Также оценивались основные показатели встречаемости нарушений ритма сердца по данным холтеровского мониторирования ЭКГ в виде числа наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, пароксизмов мерцания и трепетания предсердий. Другие нарушения ритма у исследованного контингента больных не встречались. Суточный мониторинг проводился перед добавлением Мексидола® к базовой терапии и после завершения его использования.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета статистических программ Statistica 9.0 и Microsoft Excel. Данные исследований были представлены в виде mean±sd. При однофакторном анализе для протяженных величин применялся парный t-тест Стьюдента. Параметры, распределение вариационного ряда которых не подчиняется закону нормального распределения, были представлены в виде медианы и интерквартильных интервалов. В случае ненормального распределения сравнивались протяженные переменные в двух группах с помощью теста Манна–Уитни. Для определения взаимосвязи явлений использовался коэффициент ранговой корреляции Spearman (R).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе пациентов, получавших в составе комплексного лечения Мексидол®, были выявлены незначительное снижение общего холестерина, триглицеридов, а также тенденция к снижению липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), коэффициента атерогенности и повышению липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) по сравнению с исходными данными.

Отмечалось достоверное снижение количества наджелудочковых экстрасистол, в том числе одиночных, парных и групповых, пароксизмальных нарушений ритма в виде пароксизмов мерцания предсердий. Пациенты констатировали снижение частоты приступов стенокардии на фоне применявшегося лечения. Все это способствовало улучшению качества жизни, снижению уровня тревоги и повышению толерантности к физическим нагрузкам.

Применение Мексидола® приводит к улучшению метаболической функции миокарда на фоне ишемии, что, в свою очередь, снижает частоту встречаемости как желудочковых, наджелудочковых нарушений ритма сердца и пароксизмов мерцания предсердий, так и снижение сегментов ST и приступов стенокардии. Это также связано с положительным эффектом препарата на улучшение систоло-диастолической функции левого желудочка, что, в свою очередь, снижает индекс локальной сократимости и способствует возрастанию фракции выброса. Полученные данные нашли подтверждения в проводимых исследованиях других авторов.

Мексидол®, помимо вышеперечисленных эффектов, оказывает пролонгированное влияние на мозговой и предсердный натрийуретический пептид, значительно усиливая его накопление и выведение в предсердных кардиомиоцитах. Это вызывает дополнительный кардиопротекторный эффект, уменьшая развитие кардиосклероза. Таким образом, Мексидол® открывает новые возможности комбинированной терапии больных ИБС, способствуя их скорейшему выздоровлению с возобновлением привычной жизнедеятельности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование Мексидола® в качестве дополнительной терапии у больных хронической ИБС способствует уменьшению числа нарушений сердечного ритма. Улучшение метаболической функции ишемизированного миокарда в результате приема препарата приводит к положительной динамике восстановления функций сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова Н.А. Фармакологическая коррекция мексидолом и эмоксипином некоторых метаболических показателей при сочетанном воздействии экспериментальной гипергликемии и экзогенной гиперхолестеринемии: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25. Саранск, 2003. 199 с.
2. Кечина Е.П. Влияние комбинированного применения актовегина и мексидола на вариабельность ритма сердца при остром нарушении мозгового кровообращения (экспериментальное исследование): Дис. ... канд. мед. наук: 14.03.06. Саранск, 2010. 110 с.
3. Бугрова М.Л., Харьковская Е.Е., Яковлева Е.И. Влияние мексидола на предсердный натрийуретический пептид в изолированном по Лангендорфу сердце крысы. Биомедицинские исследования. 2014. Т. 6. № 2. С. 25–31.

4. Бугрова М.Л., Абросимов Д.А., Яковлева Е.И. Исследование предсердного натрийуретического пептида кардиомиоцитов в условиях отдаленного постреперфузионного периода в эксперименте. Биомедицинские исследования. 2013. Т. 5. № 4. С. 39–44.
5. Мазуров В.И., Болотова М.Е. Роль и место Мексидола в лечении метаболического синдрома. РМЖ. 2008. № 15. С. 1024.
6. Пашин Е.Н., Лазарева И.А., Литвинов С.А. Действие нитроглицерина и Мексидола на кровоснабжение, сократимость и метаболизм ишемизированного миокарда. Кубанский научный медицинский вестник. 2009. № 5. С. 97–101.
7. Халид Али Ахмед Бин Хатабин. Функциональная диагностика состояния сердечно-сосудистой системы больных ишемической болезнью сердца на фоне введения милдроната и мексидола: Дис. ... канд. мед. наук. 14.00.06. Саранск. 2007. 194 с.
8. Торшин И.Ю., Громова О.А., Сардарян И.С., Федотова Л.Е. Сравнительный анализ хемореактома мексидола. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. № 117. С. 75–38.
9. Нечаева Г.И., Курочкина С.Д., Троценко А.Д., Булахова Е.Ю. Мексидол в комплексной терапии стабильной стенокардии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013. № 1. С. 33–39.
10. Нечаева Г.И., Курочкина С.Д., Булахова Е.Ю. Мексидол в комплексном лечении ишемической болезни сердца. Казанский медицинский журнал. 2007. Т. 88. № 5. С. 182–184.
11. Масягина Е.Н., Балыкова Л.А. Мухина Л., Маркелов И.А. Эффективность ультракороткого действия препарата инсулин-лизпро «гумалог» и антиоксидантного мексидола при комплексном лечении диабета I типа у младенцев и подростков. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2008. № 71. С. 39–42.
12. Стешенко Н., Гончар О., Манковская И.М. Влияние мексидола на прооксидантно-антиоксидантный гомеостаз и окислительное фосфорилирование в митохондриях. Фармакология и лекарственная токсикология. 2010. № 17. С. 64–69.
13. Воронина Т.А. Отечественный препарат нового поколения мексидол. М., 2003.

МЕКСИДОЛ®
В ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ КОМПЛЕКСА ПРЕПАРАТОВ МЕКСИДОЛ® И КОРТЕКСИН® ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОПИЙНОЙ НАРКОМАНИЕЙ

А.М. КАРПОВ, М.А. МЕЛЬНИКОВ
Казанская государственная медицинская академия, Республиканский наркологический диспансер Минздрава Республики Татарстан (г. Казань)

Цель исследования – оценка эффективности сочетанного применения препаратов Мексидол® и Кортексин® на раннем этапе реабилитации больных опийной наркоманией и анализ результатов по биопсихосоциальному принципу.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 40 пациентов-мужчин 18–47 лет с диагностированной 2 стадией зависимости от наркотика (код по МКБ-10 F11.2) с длительностью заболевания от 1 года до 19 лет. После прекращения приема наркотиков и купирования компульсивного влечения в «острых» стационарных отделениях наркологического диспансера больные основной группы (n=20) получали лечение Кортексином® и Мексидолом® общим курсом 25 дней. Пациенты контрольной группы (n=20), сопоставимые с основной группой по клиническим, возрастным и социальным характеристикам, получали стандартную терапию Сонапакс® + Феназепам + Карбамазепин.

Результаты. Психопатологические и соматовегетативные проявления абстиненции быстрее и в большей степени редуцировались в основной группе. Патологическое влечение к наркотику снижалось на 5-й день и исчезало к 20-му дню при лечении Мексидолом® и Кортексином®, тогда как при стандартной терапии этот симптом снижался лишь на 10-й день и в слабой степени сохранялся до 25-го дня.

Заключение. Сравнение фармакотерапевтических эффектов комбинации Мексидола® и Кортексина® со стандартной терапией больных опийной наркоманией на этапах острой абстиненции и постабстинентных расстройств показало, что в первом случае происходит более быстрая и полная редукция психопатологических и соматовегетативных расстройств при меньшей седации и релаксации пациентов.

Ключевые слова: наркотическая зависимость, абстиненция, постабстинентные расстройства, Мексидол®, Кортексин®.

Психопатологические и соматоневрологические последствия наркотизации сложны по клиническим проявлениям и патогенетическим механизмам, поэтому для лечения наркозависимых всегда используется комплексное лечение, включающее препараты разных фармакологическимх групп: андидепрессанты, транквилизаторы, антипсихотики, нормотимики, витамины, ноотропы, антиоксиданты и др. Фармакотерапевтические принципы клинической и патогенетической обоснованности лечения требуют четкой определенности в квалификации клинических проявлений и их патогенетической обусловленности.

В настоящее время фармакотерапия наркозависимых пациентов подробно разработана в статьях и руководствах, предложены стандарты лечения, но большие различия больных по клиническим, биологическим, социальным и психологическим характеристикам часто требуют дополнений стандартного лечения другими препаратами и их комбинациями. Запрос на оптимизацию медикаментозного лечения наркозависимых пациентов актуален и побуждает исследователей изучать возможности внедрения в клиническую практику высокоэффективных препаратов комбинированного действия с минимальными побочными эффектами и действующими на различные звенья патогенеза. Это перспективно в плане повышения степени и скорости редукции клинических проявлений заболевания, сокращения традиционно длительных сроков терапии,

уменьшения полипрагмазии, снижения затрат на лечение и повышения его эффективности.

В настоящее время в лечении больных наркоманиями принято выделять 4 этапа:

- отнятие наркотика;
- купирование абстинентных расстройств;
- купирование физической и психической зависимости;
- профилактика рецидивов.

Эти этапы отражают ступени движения лечебного процесса с биологического уровня на психический и социальный. На каждом этапе решаются «свои» задачи и применяются соответствующие им методики.

Перспективным методическим подходом к изучению закономерностей процесса перехода наркозависимых от состояния болезни к ремиссии служит структурно-динамический анализ этого процесса с дифференциацией структурных элементов на биологическую, социальную и психологическую (духовную) составляющие. В начале лечения наркозависимых на этапе острой абстиненции терапевтические воздействия направлены на коррекцию расстройств биологического уровня. По мере их редукции становятся возможными и эффективными воздействия на расстройства личностно-социального уровня, а на завершающем этапе лечебно-реабилитационного процесса работа с пациентами ведется на личностно-духовном уровне. Алгоритм смены терапевтических мишеней с телесного уровня на социальный, а затем на духовный является общим. Однако скорость реализации этого алгоритма может быть различной. Сокращение его длительности даст экономию времени и ресурсов больных и наркологической службы.

В специальной литературе недостаточно разработан алгоритм лечения больных наркоманиями на этапе перехода терапии с биологического уровня на личностно-социальный. Этот этап начинается после купирования компульсивного влечения и наиболее грубых симптомов острой абстиненции, в среднем на 8–12-й день после прекращения приема наркотика. На этом этапе начинается психотерапевтическая коррекция личностных и поведенческих расстройств, создание установок на выполнение реабилитационной программы и формирование мотивации на отказ от употребления всех психоактивных веществ на всю жизнь. Работа с личностью в это время осложняется наличием психических и соматических расстройств, ограничивающих психотерапевтические воздействия. По патогенетическим механизмам их можно подразделить на 2 группы:

a) постабстинентные соматовегетативные и психические нарушения, обусловленные предшествующей острой интоксикацией;

b) психические расстройства, обусловленные хронической интоксикацией.

Основными психопатологическими симптомами в постабстинентном периоде являются астения и раздражительность, эмоциональная и волевая неустойчивость, недостаточная целенаправленность и последовательность в поведении, непродуктивность в занятиях. Патогенетические механизмы описанных расстройств включают дефициты всех нейромедиаторных систем, энергообразования и всех видов обмена. Известно, что основным фармакотерапевтическим подходом для коррекции разбалансированности сопряженных нейромедиаторных, психических и соматовегетативных нарушений, формирующих абстинентные расстройства у больных опийной наркоманией, служит применение препаратов, усиливающих активность тормозных (ГАМК-ергических) систем и снижающих активность возбуждающих (глютаматных) систем.

Стимуляция ГАМК-рецепторов бензодиазепиновыми транквилизаторами, вальпроатами, карбамазепином способствует уменьшению тревоги, раздражительности, бессонницы, а также снижению эмоциональной, волевой, интеллектуальной, поведенческой и социальной активности. Эти фармакотерапевтические эффекты востребованы в остром периоде абстиненции, когда приоритетной задачей выступает купирование соматовегетативных расстройств, компульсивного влечения и бессонницы. Однако эти же эффекты создают проблемы по окончании острого периода абстиненции, а также в постабстинентном периоде, когда начинают актуализироваться потребности социального характера, предполагающие волевые и интеллектуальные усилия пациентов. На этом этапе ГАМК-ергическая релаксация снижает мотивацию больных к собственным усилиям и даже может воспроизводить эффекты алкогольного опьянения и способствовать усилению тяги к алкоголю или наркотику.

К психопатологическим и соматовегетативным проявлениям, обусловленным хронической интоксикацией, относятся нарушения памяти, внимания, мышления. На этом этапе клинически обоснованным является комплексное лечение, включающее психофармако- и психотерапию. Психофармакотерапия этого этапа сложна тем, что должна, с одной стороны, способствовать редукции психических расстройств, но, с другой – не должна создавать дополнительных препятствий для интеллектуальных, волевых и эмоциональных усилий пациентов.

Для уточнения задач психофармакотерапии необходима дифференциация патогенетических механизмов актуальных психических расстройств и выбор препаратов, у которых спектр психотропной активности будет соответствовать этим механизмам.

Среди больных, находящихся на реабилитации, выделяют группу пациентов с более выраженными

когнитивными расстройствами, которые обусловлены как дополнительными экзогенными вредностями, так и возрастными факторами. Клинически эти расстройства проявляются большей утомляемостью, трудностью усвоения информационной составляющей реабилитационной программы из-за слабости образования связи между фактами и мыслями, невозможностью абстрагирования, упрощением суждений, заключений при написании дневниковых записей, выполнении заданий. Записи и задания носят поверхностный характер, обнаруживается бедность словарного запаса, конкретность, примитивность и ограниченность суждений.

Целью настоящего исследования была оценка эффективности сочетанного применения препаратов Кортексин® и Мексидол® на раннем этапе реабилитации больных опийной наркоманией и анализ результатов по биопсихосоциальному принципу.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование охватило 40 пациентов с диагностированной 2 стадией зависимости от наркотика (код по МКБ-10 F11.2). Все они были мужчинами в возрасте от 18 до 47 лет с длительностью заболевания от 1 года до 19 лет.

Отнятие наркотика и купирование компульсивного влечения как проявления физической зависимости проводилось в «острых» стационарных отделениях Республиканского наркологического диспансера Минздрава Республики Татарстан по стандартным методикам в течение 10 дней. На этом этапе терапия была преимущественно соматотропной, направленной на коррекцию нарушений деятельности внутренних органов, гомеостаза и грубых психических нарушений.

Затем больные поступали в наше, 5-е реабилитационное отделение Республиканского наркологического диспансера Минздрава Республики Татарстан на первый, мотивационный этап реабилитации. Психопатологические симптомы выявлялись в процессе расспроса пациентов и круглосуточного наблюдения за ними среднего медперсонала. По качественным характеристикам эти симптомы квалифицировались согласно глоссарию, их количественные характеристики оценивались по специальным 4-балльным шкалам выраженности симптомов (отсутствие симптома – 0, слабая выраженность – 1, средняя – 2, высокая – 3 балла). Все изучавшиеся параметры заносились в регистрационную карту, составленную на основе «Карты обследования больных наркоманиями» (Рохлина М.Л., Козлов А.А.). Сравнение степени и скорости редукции абстинентных и постабстинентных проявлений наркозависимости на фоне лечения проводилось в результате вычисления среднеарифметических значений каждого симптома в основной и контрольной группах.

В основной группе (20 пациентов) проводилось лечение Кортексином® и Мексидолом®. Кортексин® назначался эндоназально методом элекрофореза в течение 10 суток через день. Мексидол применялся в сочетании с Кортексином® в первые 5 дней по 250 мг 3 раза/сут, в последующие 20 дней – по 125 мг 3 раза в день. Общий курс лечения составил 25 дней.

В контрольной группе (20 пациентов) проводилось лечение по стандартной методике, включавшей препараты Сонапакс® по 50–100 мг/сут, Феназепам по 1–2 мг/сут и Карбамазепин по 200 мг 3 раза/сут.

Для оценки скорости редукции симптомов их оценка и регистрация в обеих группах проводились 6 раз с интервалом 5 дней: до начала лечения, через 5, 10, 15, 20 и 25 дней.

По клиническим, возрастным, социальным характеристикам пациентов группы не имели существенных различий.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наблюдения и беседы с больными обнаруживали сходные для всех участников исследования расстройства. Все пациенты до начала лечения чувствовали себя некофмортно, в беседах жаловались на плохое самочувствие, общую слабость и «разбитость», головные боли, головокружение, бессонницу, плохое настроение, раздражительность. В отделении они не могли найти себе занятия, часто ложились отдыхать, но из-за тревоги и дискомфорта поднимались с постели, бесцельно бродили по отделению, пытались смотреть телепередачи, просматривать газеты, журналы и книги, но им быстро все надоедало, появлялась скука и усталость, пропадал интерес, и они снова ложились отдыхать. На беседы к врачу не стремились, во время разговоров были вяловатыми, пассивными, проявляли озабоченность соматическим состоянием, высказывали много жалоб на здоровье, отмечали полную неспособность к каким-либо усилиям, признавали частую тягу к наркотику, что их огорчало и раздражало. Настроение у них было сниженным и неустойчивым, поведение – бесцельным, представления о перспективах – аморфными, планы – краткосрочными, ограниченными соматической и психической несостоятельностью. Количественные оценки названных симптомов приведены в таблице в столбцах «до лечения». В ней же представлено сравнение динамики редукции симптомов абстиненции у больных опийной наркоманией в результате лечения Кортексином® и Мексидолом® и по стандартной методике с использованием ГАМК-ергических препаратов (Феназепама и Карбамазепина).

Таблица. Сравнение динамики редукции симптомов абстиненции у больных опийной наркоманией в результате лечения Кортексином®, Мексидолом® и по стандартной методике

СИМПТОМЫ	ЛЕЧЕНИЕ КОРТЕКСИНОМ И МЕКСИДОЛОМ						СТАНДАРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ					
	ДО ЛЕЧЕНИЯ	5 ДЕНЬ	10 ДЕНЬ	15 ДЕНЬ	20 ДЕНЬ	25 ДЕНЬ	ДО ЛЕЧЕНИЯ	5 ДЕНЬ	10 ДЕНЬ	15 ДЕНЬ	20 ДЕНЬ	25 ДЕНЬ
Раз-битость	3,0±0,2	3±0,2	2,2±0,2**	1,1±0,1***	0,2±0,1***	0,0***	3,0±0,3	3,0±0,2	3,0±0,2	2,1±0,2	1,5±0,2	1,0±0,1
Тяжесть в голове	3,0±0,3	2,3±0,2*	1,1±0,1***	0,5±0,1***	0,0***	0,0***	3,0±0,2	3,0±0,2	3,0±0,2	2,1±0,2	1,5±0,1	1,0±0,1
Голово-кружение	2,0±0,1	1,2±0,2**	0,5±0,1***	0,2±0,0***	0,0	0,0	2,2±0,1	2,1±0,2	2,0±0,2	1,1±0,1	0,0	0,0
Колебания АД	2,0±0,2	1,3±0,1***	0,0***	0,0***	0,0	0,0	2,2±0,1	2,1±0,2	2,0±0,2	1,1±0,1	0,0	0,0
Нарушения сна	3,0±0,2	1,3±0,1***	1,1±0,1***	0,0***	0,0***	0,0	3,0±0,2	3,0±0,2	2,2±0,2	2,1±0,1	1,5±0,1	0,0
Раздра-жительность	3,0±0,3	1,4±0,1***	0,5±0,1***	0,2±0,0***	0,0***	0,0***	3,0±0,2	3,0±0,3	2,3±0,2	2,2±0,2	1,5±0,2	1,0±0,1
Тревога	3,0±0,2	1,4±0,1***	0,5±0,1***	0,2±0,0***	0,0***	0,0***	3,0±0,3	3,0±0,3	2,5±0,2	2,1±0,2	1,5±0,1	1,0±0,1
Апатия	2,0±0,2	1,4±0,1***	0,5±0,1***	0,3±0,1***	0,0***	0,0	2,5±0,2	2,3±0,2	2,1±0,2	1,5±0,2	0,5±0,1	0,0
Ипо-хондрия	3,0±0,2	1,3±0,1***	0,4±0,1***	0,2±0,0***	0,0***	0,0	3,0±0,2	3,0±0,2	2,2±0,2	1,5±0,1	0,5±0,2	0,0
Истероформные расстройства	1,2±0,1	1,2±0,1	0,4±0,1***	0,1±0,0***	0,0*	0,0	1,1±0,1	1,1±0,1	1,0±0,1	0,5±0,1	0,3±0,1	0,0
Обострение влечения	3,0±0,2	2,2±0,2*	1,4±0,1***	1,1±0,1***	1,0	0,0***	3,0±0,2	3,0±0,3	2,3±0,2	2,1±0,2	1,1	1,0±0,1

Примечания: * – статистически достоверное отличие показателя при лечении Мексидолом и Кортексином от того же показателя при лечении по стандартной методике с p <0,05; ** – то же с p <0,01; *** – то же с p <0,001.

Из *таблицы* видно, что симптомы абстинентных и постабстинентных расстройств у больных опийной наркоманией в процессе лечения Мексидолом® и Кортексином® редуцировались быстрее и в большей степени, нежели при лечении по стандартной методике.

Психопатологические проявления абстиненции – раздражительность, тревога, апатия, ипохондрия – в основной группе существенно редуцировались уже на 5-й день терапии, в группе сравнения – на 10-й день.

Соматовегетативные проявления – тяжесть в голове, головокружение, разбитость, колебания артериального давления, нарушения сна – также быстрее и в большей степени редуцировались в результате лечения Мексидолом® и Кортексином®.

Ключевой симптом – патологическое влечение к наркотику – снижался на 5-й день и исчезал к 20-му дню при лечении Мексидолом® и Кортексином®, тогда как при стандартной терапии он снижался лишь на 10-й день и в слабой степени сохранялся до 25-го дня.

Сравнение поведения больных в отделении выявило, что пациенты, леченные Мексидолом® и Кортексином®, раньше обретали способность к социально-нормативному поведению, конструктивным и продуктивным действиям в лечебно-реабилитационном процессе. Меньшая степень седации позволяла им сохранять более высокий уровень внимания, целенаправленности мышления и поведения. У них с первой недели лечения появлялось стремление выполнять гигиенические процедуры, бриться, поддерживать опрятность в одежде и палате. На беседах они были более активны и заинтересованы, сами задавали вопросы о своих перспективах, в том числе социальных. Речь у них была более нормативной в плане подбора слов с более четкими формулировками ответов на тестовые вопросы. Отношения с родственниками и людьми из микросоциального окружения для этих пациентов были более значимы, чем в группе сравнения. В лечебном процессе они проявляли инициативу при прохождении диагностических и лечебных процедур, были более открыты, доступны и синтонны на занятиях с психологом и психотерапевтом. Они проявляли готовность к разработке планов не только соматического оздоровления, но и трудоустройства, создания семьи, повышению образования, социального, морального и духовного уровня. У пациентов этой группы на ранних этапах реабилитации в течение 1 мес удавалось сформировать стойкие мотивации на трезвый, здоровый образ жизни с актуализацией социальных и духовных потребностей.

Описанная положительная динамика была отмечена у 18 пациентов (90%) основной группы. У 2 больных (10%) не удалось сформировать мотиваций к отказу от наркотиков на всю жизнь, преодолеть безразличие к своему настоящему и будущему и эгоистически-иждивенческое отношение к медикам и родителям. Во время лечения они заявляли, что в настоящее время наркотизация для них не актуальна, но кардинально изменить образ жизни, круг друзей и занятий были не готовы.

Таким образом, при наличии высокого реабилитационного потенциала у пациентов, особенно в отношении социального и духовного компонентов, лечение Мексидолом® и Кортексином® способствовало его реализации, а при низком реабилитационном потенциале положительные результаты фармакотерапии ограничивались улучшением состояния больных на соматическом уровне.

Из возможных кожных, гематологических, неврологических и психических побочных эффектов Кортексина® отмечено возникновение мелкой сыпи на коже у 2 больных. Она, впрочем, не причиняла им беспокойства и исчезла после назначения симптоматической терапии Диазолином.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнение фармакотерапевтических эффектов комбинации Мексидола® и Кортексина® со стандартной терапией больных опийной наркоманией на этапах острой абстиненции и постабстинентных расстройств показало, что в основной группе исследования (Мексидол® + Кортексин®) способствует более быстрой и полной редукции психопатологических и соматовегетативных расстройств при меньшей седации и релаксации пациентов. Клиническими наблюдениями подтверждены стабилизация настроения, относительное улучшение когнитивных функций и социального функционирования при применении этих препаратов. В лечебно-реабилитационном процессе укоряется переход с биологического уровня на социальный и духовный. Реабилитационный потенциал больных реализуется в более полной степени, чем при стандартной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альтшулер В.Б. Лекции по наркологии (под ред. проф. Н.Н. Иванца). М.: Нолидж, 2000. С. 16–33.
2. Иванец Н.Н., Винникова М.А. Современные концепции терапии наркологических заболеваний. Руководство по наркологии под ред. Н.Н. Иванца. М.: Медпрактика. 2002; 2: 6–24.

3. Дудко Т.Н., Райзман Е.М., Белокрылов И.В., Круговых Н.Ф. и др. Реабилитация наркологических больных в условиях стационаров. Методические рекомендации. М.: ФГУ ННЦ наркологии Росздрава, 2006.
4. Карпов А.М. Самозащита от саморазрушения. Образовательно-воспитательные основы профилактики и психотерапии зависимостей и стрессов М.: МЕДпресс-информ, 2005. 136 с.
5. Анохина И.П. Основные биологические механизмы алкогольной и наркотической зависимости. Руководство по наркологии под ред. Н.Н. Иванца. М.: Медпрактика. 2002; 1: 33–41.
6. Дудко Н.Н., Пузенко В.А., Меликова Е.Э., Алексеева Ю.А. Применение мексидола в комплексном лечении и реабилитации больных опийной (героиновой) наркоманией. Пособие для врачей психиатров-наркологов. М.: НИИ наркологии, 2001. 15 с.
7. Винникова М.А., Агибалова Т.В., Гуревич Г.Л., Мищенко Л.В. Использование ламотриджина в терапии больных алкогольной зависимостью: результаты сравнительного исследования. Психиатрия и психофармакотерапия. 2004; 6(5): 245–248.
8. Карпов А.М., Мельников М.А., Фаттахов Ф.З. Биопсихосоциальный подход к обоснованию использования ламотриджина в лечении больных опийной наркоманией. Неврологический вестник. 2010; 13(2): 38–42.
9. Рохлина М.Л., Козлов А.А. Наркомании. Медицинские и социальные последствия. Лечение. М.: Анахарсис, 2001. 208 с.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В ТЕРАПИИ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ СИНТЕТИЧЕСКИМИ НАРКОТИКАМИ И АБСТИНЕНТНЫХ СОСТОЯНИЙ В РЕЗУЛЬТАТЕ ИХ УПОТРЕБЛЕНИЯ

А.Ю. МИШУКОВА

Кафедра психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Цель исследования – оценить влияние препарата Мексидол® на состояние пациентов, поступивших на лечение в связи с острой интоксикацией синтетическими («дизайнерскими») наркотическими средствами.

Материал и методы. У 15 пациентов наркологического стационара мужского пола 18–35 лет наряду со стандартной терапией острой интоксикации психоактивными веществами и наркотической абстиненции в течение 15 дней применялась парентеральная форма Мексидола® по 100–400 мг 2 раза/сут (200–800 мг/сут). Для изучения состояния больных использовались клиническая шкала оценки патологического влечения к наркотику (Винникова М.А., 1999), шкала Гамильтона для оценки депрессии, шкала тревоги Кови.

Результаты. К 15-му дню терапии у пациентов было отмечено значительное снижение показателей наличия навязчивых мыслей, доли сновидений на наркотические темы, показателей депрессии и тревоги, а также возрастание критичного отношения к своему заболеванию наряду с положительными установками на лечение.

Заключение. Выявленные данные позволяют предположить достаточно высокую эффективность применения Мексидола® в комплексной терапии пациентов с острой интоксикацией синтетическими наркотическими средствами, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения на более широкой выборке пациентов.

Ключевые слова: наркотическая зависимость, абстиненция, Мексидол®.

В последние годы проблема изучения дизайнерских наркотиков все более актуальна для врачей-наркологов и психиатров. Согласно данным МВД и ФСКН России, среди общей массы изымаемых и употребляемых наркотических веществ синтетические наркотики находятся на четвертом месте, уступая лишь натуральным каннабиноидам, героину и амфетаминам, при этом процент их среди прочих растет едва ли не в геометрической прогрессии. По данным Управления ООН по наркотикам и преступности, с 1990–1991 по 2000–2001 гг. доля конфискованных синтетических наркотиков возросла практически в 10 раз, а производство натуральных наркотических веществ снизилось. В 2014 г. была предоставлена статистика по России за предыдущие 7 лет, согласно которой объем изъятых синтетических наркотиков увеличился более чем в 130 раз, а за 2016 г. было изъято 33 т наркотиков. Эти данные говорят о том, что «дизайнерские» наркотики продолжают постепенно замещать натуральные на рынке. Также имеется информация, что наркоманы часто переходят с натуральных наркотических веществ на «дизайнерские» препараты или сочетают их друг с другом (феномен полинаркомании).

К сожалению, наиболее активным потребителем этой группы наркотиков является молодежь, что обусловлено в первую очередь их дешевизной (синтетические каннабиноиды почти в 7 раз дешевле натуральных), легкодоступностью и «легальностью». Как отмечено в Федеральном законе «О наркотических средствах и психотропных веществах», такие вещества имеют подвижную структуру, и, изменив в ней лишь один фрагмент, можно получить качественно новый наркотик в обход реестра запрещенных наркотических веществ. Это позволяет продавцам рекламировать такие вещества как безопасные и легальные.

Все перечисленные факторы играют важную роль в массовой популяризации «дизайнерских» наркотиков, что никак не отменяет их пагубного влияния на психическое и физическое

здоровье человека. Малая же степень изученности воздействия этих веществ негативно отражается на своевременной диагностике и тактике лечения пациентов.

Цель работы – изучить влияние препарата Мексидол® на состояние пациентов, поступивших на лечение в связи с острой интоксикацией психоактивными веществами (ПАВ) – синтетическими наркотическими средствами («соли», «спайсы», «цветы» и т.п.).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объем выборки составил 15 пациентов наркологического стационара мужского пола в возрасте от 18 до 35 лет.

Для изучения состояния больных использовались клиническая шкала оценки патологического влечения к наркотику (Винникова М.А., 1999), шкала Гамильтона для оценки депрессии, шкала тревоги Кови.

Мексидол® применялся вместе со стандартной терапией острой интоксикации ПАВ и наркотической абстиненции парентерально по 100–400 мг 2 раза/сут (200–800 мг/сут) в течение 15 дней. Психометрическое исследование проводится с 1-го дня терапии 1 раз в 3 дня: на 1-й, 3-й, 6-й, 9-й, 12-й, 15-й день терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования состояния пациентов при госпитализации были выявлены следующие данные:

- по шкале патологического влечения к наркотику у всех испытуемых отмечались высокие показатели (от 24 до 30 баллов), что свидетельствовало о высоком влечении к наркотическому веществу. Было выявлено, что у преобладающего числа пациентов отмечались навязчивые мысли на наркотическую тематику (86,67%), нарушения сна и сновидения на наркотические темы (80%) и формально-вынужденная установка на лечение (46,67%). Остальные показатели варьировались;
- по шкале Гамильтона лишь у 1 испытуемого (6,67%) было выявлено депрессивное расстройство тяжелой степени, у 3 испытуемых (20%) – средней степени тяжести, у 11 (73,33%) – легкое депрессивное расстройство. Необходимо отметить, что из доминирующих клинических проявлений наблюдались ажитация (60%) и соматическая тревога (73,33%), наряду с которыми отмечались низкие показатели ощущения вины (40%) и критики собственного состояния (33,33%);
- по шкале тревоги Кови показатели всех испытуемых были очень высокими (9–12 баллов), при этом из клинических проявлений преобладали ощущение нервозности, напряжение, взвинченность и трудности в выполнении поставленных задач (86,67%).

К 15-му дню терапии отмечалась положительная динамика указанных симптомов:

- по шкале патологического влечения к наркотику показатели наличия навязчивых мыслей снизились до 13,33%, а процент сновидений на наркотическую тематику до 20%. Положительные установки на лечение наблюдались уже в 93,33% случаев;
- по шкале Гамильтона также были отмечены положительные изменения: у 6,67% (1 пациент) было выявлено депрессивное расстройство средней степени тяжести, у 46,67% (7 пациентов) сохранялись легкие депрессивные проявления. У 80% пациентов отмечалось критичное отношение к своему заболеванию наряду с положительными установками на лечение, однако показатель чувства виновности также увеличился (60%);
- по шкале Кови показатель тревоги снизился у всех пациентов: у 26,67% он составил 4–5 баллов, у 66,67% – 6–8 баллов, у 6,67% – 9 баллов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно проведенному исследованию, при подключении препарата Мексидол® к стандартной терапии острой интоксикации ПАВ и наркотической абстиненции у пациентов, принимающих «дизайнерские» наркотики, отмечается положительная динамика состояния. У большинства больных, принявших участие в исследовании, купировался абстинентный синдром, пропала тяга к наркотическому веществу, снизились показатели тревоги и депрессии.

Выявленные данные позволяют предположить достаточно высокую эффективность применения Мексидола® в комплексной терапии пациентов с острой интоксикацией синтетическими наркотическими средствами, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения на более широкой выборке пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Выступление председателя ГАК, директора ФСКН В.П. Иванова 2014 и 2016 гг. URL: http://rostovbeznarkotikov.ru/news/vystuplenie-predsedatelya-gak-direktora-fskn-rossii-v-p-ivanova-yalta-11-iyulya-2014-g.html; http://www.narkotiki.ru/8_72744.htm (дата обращения: 18.02.2017)

2. Динамика смертности от наркотиков в России. URL: http://ria.ru/beznarko_danger/20110704/397249889.html#ixzz2ri1lt1Z3 (дата обращения: 10.02.2017)
3. «Дизайнерские» наркотики. Борис Целинский о регулировании борьбы с незаконным оборотом аналогов наркотических средств и психотропных веществ. 23 апреля 2014 г. URL: http://www.narkotiki.ru/5_6983.htm (дата обращения: 10.02.2017)
4. Кнорре А., Скугаревский Д. Как МВД и ФСКН борются с наркотиками. Сравнительный анализ результативности двух ведомств. Аналитическая записка. СПб, 2015. 26 с. URL: http://enforce.spb.ru/images/analit_zapiski/FSKN_MVD_memo_2015_web.pd (дата обращения: 26.02.2017)
5. Комиссина И.Н. Синтетические наркотики – новая угроза человечеству. Проблемы Национальной Стратегии 2012; 1 (10): 92-112.
6. Орлова А. Спайс глазами нарколога. 2014. URL: https://www.miloserdie.ru/article/spajs-glazami-narkologa/ (дата обращения: 04.03.2017)
7. Постановление главного государственного санитарного врача Российской Федерации Г.Г. Онищенко от 09.04.2009 № 23 «Об усилении надзора за реализацией курительных смесей». URL: https://rg.ru/2009/04/17/kuritelnye-smesi-dok.html (дата обращения: 06.03.2017)
8. Постановление Правительства Российской Федерации от 31.12.2009 № 1186 «О внесении изменений в некоторые постановления Правительства Российской Федерации по вопросам, связанным с оборотом наркотических средств» (в ред. Постановлений Правительства РФ от 27.11.2010 № 934, от 01.10.2012 № 1002) URL: https://legalacts.ru/doc/postanovlenie-pravitelstva-rf-ot-27112010-n-934/ (дата обращения: 06.03.2017)
9. Федеральный закон от 08.01.1998 № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах» (последняя редакция). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_17437/ (дата обращения: 24.02.2017)
10. Buchanan J.F., Brown C.R. «Designer drugs»: a problem in clinical toxicology. Medical Toxicology and Adverse Drug Experience. 1998; 3 (1): 1-17.
11. Carroll F.Y., Blough B.E., Mascarella S.W. et al. Synthesis and biological evaluation of bupropion analogues as potential pharmacotherapies for smoking cessation. Journal of Medicinal Chemistry. 2010; 53 (5): 2204–2214.
12. Consideration of the cathinones. Advisory Council on the Misuse of Drugs. 31 March 2010: 25.
13. Coppola M., Mondola R. Synthetic cathinones: Chemistry, pharmacology and toxicology of a new class of designer drugs of abuse marketed as «bath salts» or «plant food». Toxicology Letters 211, 2012: 144–149.
14. Dal Cason T.A. Synthesis and identification of N,N-dimethylcathinon hydrochloride. Microgram Journal, 2007; 5: 1–4. Available at: http://www.justice.gov/dea/programs/forensicsci/microgram/journal_v5_num14/pg1.html.
15. Every-Palmer S. Synthetic cannabinoid JWH-018 and psychosis: an explorative study. Drug and Alcohol Dependence. 2011; 117: 152–157.
16. Hurst D. Psychosis Associated With Synthetic Cannabinoid Agonists: A Case Series. American Journal of Psychiatry 2011; 168: 1119–1120.
17. Lelevich V., Vinitskaya H., Sarana Y., Tischenko E. Age Differences in psychoactive substance abuse in population of the Republic of Belarus. Central European Journal of Sport Sciences and Medicine 2016; 15 (3): 95–104.
18. Lindigkeit R., Boehme A., Eiserloh I., Luebbecke M., Wiggermann M., Ernst L., Beuerle T. Spice: A never ending story? Forensic Science International. 2009; 191 (1–3): 58–63.
19. Muller H., Sperling W., Kohrmann M. et al. The synthetic cannabinoid Spice as a trigger for an acute exacerbation of cannabis induced recurrent psychotic episodes. Schizophrenia Research 2010; 118 (1–3): 309–310.
20. Prosser J.M., Nelson L.S. The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones». Journal of Medical Toxicology 2011; 8 (1): 33–42.
21. Spiller H.A. et al. Clinical experience with and financial confirmation of «bath salts» and «legal highs» (synthetic cathinones) in the United States. Clinical Toxicology 2011; 49 (6): 499–505.
22. World drug report 2010. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). New York, 2010. Available at: www.unodc.org/documents/wdr/WDR_2010/World_Drug_Report_2010_lo-res.pdf

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® ПРИ ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛКОГОЛЯ

О.М. СВЕТЛИЧНАЯ
ГБУЗ «Волгоградский областной клинический наркологический диспансер»

В статье приведен опыт применения многоцелевого препарата Мексидол® в терапии алкогольной зависимости. Как показывает практика, включение препарата в качестве обязательного компонента поэтапной курсовой терапии пациентов с различными психопатологическими проявлениями по своим ближнесрочным и отдаленным конечным результатам может быть существенным фактором, повышающим эффективность и оптимизирующим индивидуальное лечение алкогольной зависимости. У пациентов, применявших Мексидол®, выявлена достоверная опережающая динамика в регрессе неврологических нарушений и достоверное функциональное улучшение по сравнению с пациентами, не получавших этот препарат.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, абстинентный синдром, Мексидол®.

Об оригинальном препарате Мексидол® написана масса научных статей, однако в рамках этой статьи хочется еще раз отметить положительное действие этого препарата при ишемических, токсических процессах, интоксикациях и рассказать об опыте его применения в наркологическом диспансере.

Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат) – оригинальный препарат, доказавший свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях и успешно применяемый в реальной медицинской практике. Благодаря универсальному механизму действия этот препарат может использоваться при всех нозологиях, сопровождающихся ишемией и гипоксией, и в первую очередь при заболеваниях нервной и сердечно-сосудистой систем. Мексидол® быстро распределяется в органы и ткани, в том числе в головной мозг (проникает через гематоэнцефалический барьер). Обладая чрезвычайно широким спектром фармакологических эффектов (церебропротективный, противогипоксический, транквилизирующий, антистрессорный, ноотропный, вегетотропный, противосудорожный, улучшение и стабилизация мозгового метаболизма и кровоснабжения головного мозга, коррекция расстройств в регуляторной и микроциркулярной системах, улучшение реологических свойств крови, подавление агрегации тромбоцитов, активация иммунной системы), Мексидол® оказывает влияние на основные звенья патогенеза психоневрологических заболеваний.

Мексидол® является антиоксидантом, ингибитором свободных радикалов, мембранопротектором. Он уменьшает активацию перекисного окисления липидов, повышает активность физиологической антиоксидантной системы в целом. Мексидол® – антигипоксант прямого энергизирующего действия, он активизирует энергосинтезирующие функции митохондрий, улучшает энергетический объем в клетке, а также обладает гиполипидемическим действием, уменьшая уровень общего холестерина (ОХС) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Таким образом, Мексидол® именно в условиях интоксикации проявляет антигипоксические и антиоксидантные свойства, оказывая положительное действие на процессы энергообразования в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая активность ферментов антиоксидантной защиты. Препарат активизирует внутриклеточный синтез белка и нуклеиновых кислот (ферментативные процессы цикла Кребса), способствует утилизации глюкозы, синтезу и внутриклеточному накоплению АТФ, сниженный синтез которого в условиях ишемии и гипоксии служит пусковым механизмом патоморфологических изменений в нервных клетках. Мексидол® обладает также антиишемическими свойствами, улучшает кровоток, ограничивает зону ишемического повреждения и стимулирует репаративный процесс.

Сохраняющаяся во всем мире в течение последних десятилетий тенденция к увеличению употребления спиртных напитков привела к значительному увеличению числа больных алкоголизмом и возрастанию числа соматических заболеваний, связанных со злоупотреблением алкоголя. Алкогольная ситуация в России также характеризуется высоким уровнем потребления алкоголя на душу населения и широкой распространенностью разнообразной патологии, причинно связанной с этанолом.

В последние годы резко активизировались усилия по поиску новых методов и средств лечения алкоголизма. Эта цель может быть достигнута при адекватном выборе терапевтической мишени. Адекватное лечение проявлений алкогольной зависимости во многом определяет дальнейшее течение болезни, так как на этом этапе лечения закладывается фундамент для предупреждения раннего рецидива заболевания.

Известно, что психофармакологические препараты, используемые при терапии алкоголизма, характеризуются определенной избирательностью точек приложения. Увы, но высокая степень риска тяжелых осложнений после их приема (нейролептический синдром, непереносимость лекарственных средств, вторичная депрессия, поздняя дискинезия) ограничивает возможности их использования. Кроме этого, некоторые медицинские препараты, применяемые для лечения алкоголизма, часто оказывают побочное действие, создают дополнительную нагрузку на печень, к некоторым из них развивается привыкание, а также возникают аллергические реакции.

Одна из особенностей Мексидола® состоит в том, что он лишен таких негативных свойств. Я работаю неврологом в наркологическом диспансере более 5 лет и все это время активно применяю Мексидол® в своей практике.

Препарат был разработан ведущими научными учреждениями (ИБХФ им. Н.М. Эммануэля РАН, НИИ фармакологии РАМН и ВНЦ БАВ). Он не имеет аналогов в России и за рубежом. Первая промышленная партия препарата, выпущенная в 1999 г. фирмой «Фармасофт», прошла дополнительные клинические испытания в 25 лечебных учреждениях страны. Специалисты высоко оценили клинический эффект Мексидола®, что позволило Комитету здравоохранения г. Москвы своим приказом от 13.07.2000 № 301 включить препарат в Перечень лекарственных средств и изделий медицинского назначения, отпускаемых по рецептам врачей бесплатно или со скидкой в г. Москве, а также рекомендовать его стационарам для закупок (приказ Комитета здравоохранения г. Москвы от 16.02.200 № 79). Мексидол® также включен в Список необходимых и важнейших лекарственных средств для применения в учреждениях Медицинского центра Управления делами Президента РФ. За создание и внедрение препарата в лечебную практику в 2003 г. коллективу ученых присуждена Премия Правительства РФ в области науки и техники.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Мексидол® устраняет неврологические и нейротоксические проявления острой алкогольной интоксикации, вызванной однократным введением высоких доз этанола, а также восстанавливает нарушения поведения, вегетативного и эмоционального статуса, ухудшение когнитивных функций, процессов обучения и памяти, вызванные длительным употреблением алкоголя и его отменой. По антигипоксической активности Мексидол® значительно превосходит известное ноотропное средство пирацетам.

Мексидол® обладает выраженной способностью оказывать потенцирующее действие на эффекты других психотропных препаратов. Под его влиянием усиливается действие транквилизирующих, нейролептических, антидепрессивных, снотворных, противосудорожных и анальгезирующих средств, что позволяет снизить их дозы и таким образом уменьшить дозозависимые побочные эффекты. В частности, при комбинации Мексидола® с карбамазепином дозировку антиконвульсанта можно уменьшить в 2 раза без снижения его терапевтического эффекта. Комбинированное применение этих препаратов позволяет осуществлять адекватную патогенетическую терапию эпилептических припадков в абстиненции, уменьшать побочное действие карбамазепина при длительном применении, не снижая его терапевтической эффективности и тем самым оптимизировать лечение больных эпилепсией.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При внутримышечном введении Мексидола® его активное вещество определяется в плазме крови на протяжении 4 ч после введения. Время достижения максимальной концентрации составляет 0,45–0,50 ч, максимальная концентрация при дозах 400–500 мг достигается через 2–3 ч. Мексидол® быстро переходит из кровеносного русла в органы и ткани и быстро элиминируется из организма. Время удержания препарата в организме составляет 0,7–1,3 ч.

Мексидол® выводится из организма с мочой в основном в глюкуроноконъюгированной форме и в незначительных количествах в неизмененном виде. Препарат назначают внутривенно (струйно или капельно), внутримышечно и внутрь. При внутривенном способе введения препарат следует разводить водой для инъекций или физиологиче-

ским раствором натрия хлорида. Максимальный эффект достигается к 14–20 дню применения препарата.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕКСИДОЛА® ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

С учетом вышеперечисленных особенностей фармакологического действия препарата Мексидол® необходимо выделить следующие показания к его применению у больных алкогольной зависимостью:

- синдром зависимости от алкоголя с делирием;
- синдром отмены от алкоголя (абстинентный синдром);
- алкогольная энцефалопатия (а также в сочетании с дисциркуляторной и посттравматической), когнитивные расстройства вследствие употребления алкоголя;
- алкогольная полинейропатия;
- алкогольная эпилепсия;
- нарушения сна и тревожные расстройства на фоне употребления алкоголя;
- устранение влечения к алкоголю;
- соматические осложнения хронического алкоголизма (хронический алкогольный гепатит, алкогольная кардиомиопатия);
- когнитивные расстройства у лиц пожилого возраста на фоне алкогольной зависимости.

При алкогольном делирии при назначении Мексидола® больные уже через несколько часов (даже при тяжелом делирии к концу первых суток) приходили в сознание, были ориентированы и активно вступали в контакт с врачами. При отсутствии препарата в назначениях делириозное состояние могло затягиваться до двух суток. Вводили Мексидол® внутривенно капельно с физраствором по 6,0–8,0 мл 1–2 дня с последующим снижением дозы до 4 мл после восстановления сознания.

Мексидол® оказывает положительное действие при амнезии, улучшает способность к концентрации внимания, кратковременную память на текущие события и долговременную память на прошлое. Препарат назначают по 200 мг (4 мл) внутримышечно 2 раза в сутки в течение 10–15 дней, далее пациенты принимают препарат перорально по 250 мг 3 раза в сутки в продолжение 1–1,5 мес. Подобные курсы повторяют каждые 5–6 мес.

Мексидол® эффективен в качестве средства для купирования алкогольного абстинентного синдрома с соматоневрологическими и психическими расстройствами в связи с его выраженным антиоксидантным и транквилизирующим эффектами. При сравнении скорости купирующего эффекта Мексидола® в отношении отдельных симптомов алкогольного абстинентного синдрома с эффективностью традиционных дезинтоксикационных средств было установлено существенное преимущество этого препарата. Мексидол® является эффективным средством для быстрого купирования алкогольного абстинентного синдрома с широким спектром воздействия как на его психопатологические компоненты, так и на вегетососудистые проявления. Инъекционная форма препарата эффективна в отношении аффективной патологии; устраняя тревогу, Мексидол® оказывает позитивное влияние на сон, восстанавливая его длительность и глубину, способствуя восстановлению правильного ритма сна в достоверно более короткие сроки.

В своей практике при тяжелых формах абстинентного синдрома я рекомендую Мексидол® по 300–400 мг (6–8 мл) внутривенно струйно на 10,0–16,0 мл изотонического раствора хлорида натрия ежедневно в течение 10–15 дней. Далее возможен переход на внутримышечное введение препарата в дозе 200–300 мг (4–6 мл), ежедневно, в течение 10 дней, с последующим переходом на прием таблетированной формы по 125–250 мг 3 раза в сутки в продолжение 4–6 нед. В ряде случаев возможно сочетание внутримышечного введения препарата (в описанных дозировках) и таблетированной формы в амбулаторных условиях, так как больные выписываются из стационара с уже наступившим улучшением.

При алкогольной полинейропатии я назначаю Мексидол® по следующей схеме: в первые 5–7 дней внутримышечно по 4 мл 2 раза в сутки, далее внутрь по 2 таб. (250 мг) 3 раза в сутки длительностью до 2 мес. Уже через неделю применения препарата отмечается улучшение походки, нарастание мышечной силы в руках и ногах.

Установлено, что ежедневное введение Мексидола® предупреждает или нивелирует экстрапирамидные расстройства при назначении нейролептиков, рекомендуемых для устранения проявлений патологического влечения к алкоголю.

Мексидол® сочетается практически со всеми лекарственными средствами, используемыми в комплексной терапии синдрома алкогольной зависимости. Он потенцирует действие противосудорожных средств, транквилизаторов, противопаркинсонических средств, анальгетиков, уменьшает токсические эффекты этилового спирта. Можно полагать, что механизм лечебного эффекта Мексидола® при алкогольной зависимости реализуется на уровне одного из основных патогенетических звеньев деструктивного процесса, вызываемого этанолом, и определяется его мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием, способностью препарата предотвращать активацию процессов перекисного окисления липидов, восстанавливать нарушенное структурно-функциональное состояние мембран.

В связи с низкой токсичностью передозировка Мексидолом® маловероятна, и до настоящего времени о таких случаях не сообщалось.

Теоретически в случае передозировки препаратом возможно возникновение сонливости и седации. Терапия Мексидолом® не имеет ограничений по возрасту (у меня есть успешный опыт его назначения как 20-летним, так и 78-летним пациентам), побочные эффекты у него практически не выявлены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение Мексидола® в качестве обязательного компонента поэтапной курсовой терапии больных алкогольной зависимостью с различными психопатологическими проявлениями по своим конечным результатам (ближайшим и отдаленным) может быть существенным фактором, повышающим эффективность и оптимизирующим индивидуальное лечение. У пациентов, принимавших Мексидол®, выявлена достоверная опережающая динамика в регрессе неврологических нарушений и достоверное функциональное улучшение по сравнению с пациентами, не получавших этот препарат. В целом же использование Мексидола® в наркологии позволит существенно повысить уровень комплексных мероприятий по оздоровлению населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Регистр лекарственных средств России. Москва, 2003. С. 491.
2. Справочник Видаль. Изд. 9. 2003. С. Б-569.
3. Гофман А.Г., Кожинова Т.А. Методические рекомендации по применению мексидола в качестве средства для купирования алкогольного абстинентного синдрома. Москва, 1999. 10 с.
4. Федорова Н.В. Применение мексидола при дисциркуляторной энцефалопатии. Москва, 1999.
5. Дудко Т.Н., Котельникова Л.А., Пузиенко В.А. Основные аспекты наркологических, лечебно-реабилитационных программ. Научно-методический сборник «Профилактика наркомании подростков». М., МОСУ, 2000. С. 120–134.
6. Яковлев В.А. Клинико-патогенетические закономерности алкогольной зависимости и система ее терапии. Дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2001.

ПРОФИЛАКТИКА ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ АНТИПСИХОТИКОВ ПРИ ТЕРАПИИ ШИЗОФРЕНИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ®

С.В. СИЗОВ
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

К экстрапирамидному синдрому (ЭПС) при приеме антипсихотиков относятся острая дистония, акатизия, псевдопаркинсонизм и поздняя дискинезия. Применение центральных антихолинергических препаратов для профилактики ЭПС при шизофрении не рекомендуется. Необходим поиск лекарственных средств, способствующих профилактике нейролептического ЭПС. В статье приведен ряд литературных данных, посвященных возможностям применения препарата Мексидол® при экстрапирамидных побочных эффектах антипсихотической терапии. Имеются весьма убедительные доказательства эффективности Мексидола® при этой проблеме как в эксперименте, так и в клинике. Кроме того, Мексидол® обладает высоким уровнем безопасности и широким диапазоном дозирования. Это позволяет рекомендовать его как эффективный и безопасный препарат не только для терапии, но и профилактики экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков.

Ключевые слова: экстрапирамидный синдром, антипсихотическая терапия, Мексидол®.

Нейролептический синдром возникает в результате приема нейролептиков различных групп. Классические нейролептики вызывают экстрапирамидные расстройства с возрастающей закономерностью от алифатических к пиперазиновым производным фенотиазина и к бутирофенонам. При этом изменяется характер побочных экстрапирамидных эффектов – от преобладающего акинетико-ригидного синдрома к гиперкинетическому и дискинетическому синдрому. Атипичные нейролептики обладают дозозависимым эффектом в плане влияния на развитие экстрапирамидных расстройств. При применении депо нейролептиков нейролептический синдром может протекать значительно тяжелее и длиться дольше.

К экстрапирамидному синдрому (ЭПС), развивающемуся при приеме антипсихотиков, относятся острая дистония, акатизия, псевдопаркинсонизм и поздняя дискинезия. Добавление антихолинергического препарата, снижение дозы типичного антипсихотика или перевод на лечение антипсихотиком второго поколения (в настоящее время предпочтение отдается именно такой замене) составляют возможности выбора при возникновении нежелательных эффектов. Риск развития ЭПС выше при лечении нейролептиками из группы пиперазиновых фенотиазинов и бутирофенонов. ЭПС легко распознаются, однако их возникновение весьма трудно предвидеть, так как оно связано отчасти с дозировкой, отчасти с особенностями самого препарата, отчасти с индивидуальной чувствительностью пациента.

ПРОБЛЕМА ПРОФИЛАКТИКИ ЭКСТРАПИРАМИДНОГО СИНДРОМА

Паркинсоническая симптоматика исчезает после отмены препарата или может быть уменьшена присоединением центральных антихолинергических средств, так называемых корректоров нейролептической терапии (тригексифенидил, бипериден). Назначение этих препаратов для профилактики экстрапирамидных расстройств при антипсихотической терапии необоснованно и не рекомендуется, поскольку они развиваются не у каждого больного. Кроме того, антипаркинсонические препараты могут способствовать развитию поздней дискинезии и ухудшать ее течение, а также вызывать лекарственную зависимость и когнитивные нарушения.

В то же время возникновение ЭПС может быть субъективно тягостным для пациента и снижать

комплаенс. Это определяет активный поиск препаратов, которые, с одной стороны, эффективны в плане профилактики нейролептического ЭПС, а с другой – безопасны для организма, и без того испытывающего серьезную лекарственную нагрузку. Необходимость одновременного выполнения этих требований заставляет обратить пристальное внимание на препарат Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат), обладающий широким спектром фармакологического действия.

Мексидол® – отечественный препарат с оригинальным механизмом действия и спектром фармакологических эффектов, реализуемых по крайней мере на двух уровнях – нейрональном и сосудистом. Препарат оказывает анксиолитическое, антистрессорное, антиалкогольное, противосудорожное, церебропротекторное, ноотропное, противогипоксическое, противопаркинсоническое, вегетотропное действие. Показано, что Мексидол® (25–200 мг/кг) обладает выраженным анксиолитическим эффектом (методика конфликтной ситуации у крыс), который в противоположность бензодиазепиновым транквилизаторам не сопровождается седативным и миорелаксантным действием и нарушениями памяти.

Мексидол® (50–200 мг/кг) оказывает антиамнестическое действие на модели шоковой амнезии условного рефлекса пассивного избегания у крыс и увеличивает продолжительность жизни и число выживших мышей в условиях острой гипобарической гипоксии. Механизм действия препарата определяется его антиоксидантным и мембранопротекторным действием. Мексидол® активно ингибирует свободно-радикальное окисление липидов биомембраны, повышает активность антиоксидантных ферментов, оказывает липидрегулирующее действие, повышая содержание полярных фракций липидов, уменьшая вязкость мембраны и ее текучесть, вызывает модулирующее действие на мембраносвязанные рецепторы (ГАМК, бензодиазепиновые и др.) и ферменты (фосфодиэстераза и др.), что способствует сохранению упорядоченной структурно-функциональной организации биомембран.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕКСИДОЛА® ПРИ ЭКСТРАПИРАМИДНОМ СИНДРОМЕ: ОПЫТЫ НА ЖИВОТНЫХ

В диссертационной работе О.А. Поповой (2009) [8] гимантан в дозе 10 мг/кг вызывал снижение продолжительности тремора, вызванного ареколином у мышей, в 1,55 раза. При сочетанном применении с Мексидолом® эффект препарата значительно возрастал – продолжительность тремора сокращалась в 2,1 раза.

Галоперидол в дозе 1 мг/кг вызывал у 100% крыс каталепсию максимальной интенсивности. Мексидол® в дозе 200 мг/кг значительно снижал каталептогенный эффект этого лекарственного средства. Достоверное снижение экстрапирамидных нарушений на фоне применения Мексидола® наблюдалось через 1, 2, 3 и 6 ч после введения галоперидола. Влияние Мексидола® на выраженность каталепсии также отразилось в уменьшении числа животных, у которых показатель каталепсии не достигал максимального значения. Выявлено собственное дозозависимое противопаркинсоническое действие Мексидола®.

Предварительное введение Мексидола® мышам при индуцированном 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (МФТП) паркинсонизме предупреждает образование малонового диальдегида в стриатуме. При сочетанном применении с малыми (20 мг/кг) дозами L-ДОФА Мексидол® снижает олигокинезию и мышечную ригидность, увеличивает содержание дофамина, диоксифенилуксусной и гомованилиновой кислоты в стриатуме животных. Комплексное применение Мексидола® с антипаркинсоническим препаратом леводопой позволило снизить дозу последнего в 5 раз и повысить эффективность антипаркинсонической терапии.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕКСИДОЛА®

Мексидол® находит применение в неврологии при паркинсонической симптоматике. Назначение препарата (по 4,0 мл внутривенно капельно в течение 10 дней) пациентам с болезнью Паркинсона, получающих базовую терапию противопаркинсоническими средствами, приводило к достоверному уменьшению тремора, ригидности и брадикинезии. Наиболее выраженный эффект отмечался у больных с начальными стадиями заболевания и с преобладанием в клинической картине дрожания. Результаты клинического исследования подтверждались данными электромиографии (ЭМГ) и электронейромиографии (ЭНМГ).

Мексидол® способен оказывать воздействие на общую и специфическую иммунологическую реактивность организма и нормализовать гомеостаз; он может использоваться для коррекции проявлений нейролептического синдрома как у детей, так и у больных пожилого возраста.

В.Г. Косенко с соавт. применяли Мексидол® у пациентов с нейролептическим синдромом в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Препарат вводился внутривенно струйно по 4 мл 2 раза в сутки с момента поступления в первые 5 суток, а после, в 6-10-е сутки, в дозировке 2 мл внутривенно струйно утром и 2 мл внутримышечно вечером. С 11-го дня пребывания в ОРИТ пациенты получали пероральную форму Мексидола® по 125 мг 3 раза в сутки.

При нарушенном сознании Мексидол® изменял его уровень до границ легкого седативного сна, показатели ЭМГ – до оптимальных значений. Также препарат влиял на спектральный состав ЭЭГ (характер волновой активности). При использовании Мексидола® происходило нарастание быстроволновой части спектра ЭЭГ.

У пациентов с нейролептическим синдромом наблюдалось улучшение показателей белой крови: снижение лейкоцитоза с нормализацией палочкоядерного и сегментоядерного сдвигов, нарастание числа лимфоцитов как в относительном, так и в абсолютном содержании клеток.

Биохимические изменения у больных с нейролептическим синдромом, принимавших Мексидол®, включали повышение общего белка и триглицеридов, снижение интенсивности гиперферментемии (АЛТ, АСТ, ЛДГ, КФК, ГГТ), билирубинемии, амилазы.

У больных с нейролептическим синдромом, принимавших Мексидол®, помимо улучшения неврологической симптоматики, отмечалось сокращение сроков пребывания больного на койке в ОРИТ, уменьшение соматических осложнений, низкий процент летальности.

Также, по данным В.Г. Косенко с соавт., противопаркинсонический эффект Мексидола® при нейролептическом синдроме проявляется уже со 2–3-го дня терапии и заключается в уменьшении выраженности гиперкинезов, их полной редукции к 7–14-му дню лечения, а также в нивелировании слабости, вялости, скованности, гипокинезии и гипомимии, явлений ортостатизма, головокружений, колебаний артериального давления (АД). При этом противопаркинсонический эффект препарата сохраняется в течение 3–5 дней после его отмены.

Мексидол® обладает выраженным положительным эффектом при лечении хронического нейролептического синдрома с явлениями поздней дискинезии и подострым нейролептическим синдромом у детей и подростков. У этой категории больных действие препарата также начинает проявляться уже со 2–3 дня терапии и заключается в уменьшении выраженности орально-лингвального гиперкинеза, последующем снижении тремора конечностей, гипокинезии, улучшении походки больных, которая переставала быть шаркающей, семенящей, становилась более свободной. Также отмечается тенденция к нормализации Мексидолом® АД при лекарственной гипотонии, причем на нормальное АД препарат действия не оказывает.

Оправданно включение Мексидола® в стандартную схему терапии галоперидолом, тригексифенидилом при непрерывной параноидной шизофрении в случае умеренной тардивной экстрапирамидной симптоматики. По данным А.Л. Дьяконова [4], положительный результат появлялся к 3-й неделе дополнительной терапии и усиливался к 6-й неделе. Согласно шкалам, наибольший положительный результат имел место при наличии патологических произвольных движений (AIMS) и акатизии Барнеса (BAS). Показатели неврологической шкалы Симпсона–Ангуса при включении в схему Мексидола® изменялись в меньшей степени и не в полном объеме.

Аналогичным образом Мексидол® (по 300–400 мг в сутки внутривенно 7–14 дней) уменьшает выраженность гиперкинезов, тремора, мышечной ригидности и при острой интоксикации антипсихотиками.

Существенное достоинство Мексидола® заключается в том, что он является малотоксичным препаратом с большой терапевтической широтой, практически не обладает побочными эффектами традиционных нейропсихотропных препаратов, в частности не оказывает седативного, миорелаксантного, стимулирующего, эйфоризирующего действия, а также не имеет побочных эффектов, свойственных нейропротекторным препаратам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение центральных антихолинергических средств для профилактики ЭПС при шизофрении не рекомендуется, так как они могут способствовать развитию поздней дискинезии и ухудшать ее течение, а также вызывать лекарственную зависимость и когнитивные нарушения. Имеются весьма убедительные доказательства эффективности Мексидола® при терапии ЭПС как в эксперименте, так и в клинике. При этом Мексидол® обладает высоким уровнем переносимости, широким диапазоном дозирования. Это позволяет предложить его как эффективный и безопасный препарат не только для терапии, но и для профилактики экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Катунина Е.А., Малыхина Е.А., Кузнецов Н.В., Авакян Г.Н., Гусев Е.И., Неробкова Л.Н., Воронина Т.А., Барсков И.В. Антиоксиданты в комплексной терапии болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. № 9. С. 22–28.
2. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. Психофармакология и биологическая наркология. 2001. Т. 1. № 1. С. 2–12.
3. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 12. С. 86–90.

4. Дьяконов А.Л. Мексидол в качестве дополнительной терапии у больных непрерывной параноидной шизофренией при наличии поздней дискинезии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2011. Т. 13. № 4. С. 28–32.
5. Кучеряну В.Г. Потенцирование мексидолом противопаркинсонического действия L-ДОФА на модели 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-индуцированного паркинсонизма у мышей. Экспериментальная клиническая фармакология. 2001. № 1. С. 22–25.
6. Медведев В.Э. Ноотропные препараты и нейропротекторы в лечении психических расстройств: Учебно-методическое пособие по специальности «Психиатрия» 14.00.18. М.: Российский университет дружбы народов. Медицинский институт, кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии. 152 с.
7. Косенко В.Г., Бойко Е.О., Карагезян Е.А., Лунева Л.В., Москалева М.А., Набиркин Г.А., Смоленко Л.Ф. Мексидол – отечественный препарат нового поколения: эффективность и безопасность: методические рекомендации по применению мексидола в психиатрической практике. Краснодар: Департамент здравоохранения краснодарского края. Специализированная психиатрическая больница № 1. 2006.
8. Попова О.А. Изучение эффектов мексидола и его комбинации с гимантаном при экспериментальном паркинсоническом синдроме: дис. ... канд. биол. наук: 14.00.25. М., 2009. 122 с.
9. Косенко В.Г., Карагезян Е.А., Лунева Л.В., Смоленко Л.Ф. Применение мексидола в психиатрической практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. № 6. С. 38–41.
10. Пятницкий А.Н., Телешова Е.С., Яковлева О.Б. Использование мексидола в лечении осложнений психофармакотерапии у больных позднего возраста. Бюллетень Всесоюзного Центра по безопасности активных веществ. Медико-биологические аспекты применения антиоксидантов эмоксицина и мексидола. М., 1992. С. 58–60.
11. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению шизофрении: проект [Электронный ресурс]. Московский научно-исследовательский институт психиатрии. 2013. URL: http://psychiatr.ru/news/167 (дата обращения 30.09.2017).
12. Яковлев В.А. Мексидол в комплексной терапии алкогольной зависимости: пособие для врачей психиатров-наркологов. М., 2004.

МЕКСИДОЛ®
В ТОКСИКОЛОГИИ

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ ПСИХОДИСЛЕПТИКАМИ

А.А. СТАКАНОВ, А.В. ЧУПРИКОВ
ГБУЗ «Областная клиническая больница № 3», отделение острых отравлений, г. Челябинск

Цель исследования – изучение влияния препарата Мексидол® на результаты лечения пациентов с острым отравлением психодислептиками.

Материал и методы. В исследование были включены 12 пациентов (мужчины) в возрасте 20–35 лет (средний возраст 27±2,1 лет) с диагнозом «острое отравление психодислептиками» (Т.40.9). В исследование включались пациенты с клинической картиной токсико-гипоксической энцефалопатии (глубокое угнетение сознания – сопор). Первая (основная) группа исследования в дополнение к базовой терапии (дезинтоксикация, витаминотерапия в условиях реанимационной палаты отделения острых отравлений) получала препарат Мексидол® в дозе 10 мл в сутки внутривенно капельно в течение 4 дней. Во второй (контрольной) группе применялось только базовое лечение. Оценка состояния проводилась по шкале комы Глазго и Монреальской шкале оценки когнитивных функций.

Результаты. Добавление Мексидола® к базовой терапии пациентов с острыми отравлениями психодислептиками способствовало более быстрому выходу пациентов из состояния токсико-гипоксической энцефалопатии и с меньшим когнитивным дефицитом. Также больные, получавшие Мексидол®, выявили большую мотивацию, были менее агрессивны, меньше истощались при выполнении умственной деятельности по сравнению с пациентами контрольной группы.

Заключение. Можно рекомендовать добавление Мексидола® к базовой терапии острых отравлений психодислептиками.

Ключевые слова: острое отравление, психодислептики, психостимуляторы, каннабимиметики, токсико-гипоксическая энцефалопатия, сопор, шкала комы Глазго, Монреальская шкала оценки когнитивных функций, Мексидол®.

Дислептики – это природные или синтетические вещества, токсическое действие которых сопровождается нарушением процессов восприятия, памяти, обучения, мышления и формированием состояния, характеризующегося неадекватными поведенческими реакциями личности на внешние раздражители. Опасность психодислептиков для молодых людей заключается в простоте употребления (возможен ингаляционный и пероральный прием), сложности прогнозирования эффекта от их использования и расчета принятой дозы. Все это приводит к устойчиво высокому количеству пациентов, обращающихся за помощью с клиникой острого отравления психодислептиками.

Так, в 2015 г. в отделение острых отравлений было госпитализировано 307 пациентов с отравлением психодислептиками, в 2016 г. – 278, а за 9 мес 2017 г. – 190 пациентов. В общей структуре отравлений, по поводу которых больные госпитализировались в Областную клиническую больницу № 3 в 2015–2017 гг., отравление психодислептиками составляет 18,6–21,1%.

Целью исследования стало изучение влияния препарата Мексидол® на результаты лечения пациентов с острым отравлением психодислептиками. Задачами исследования были оценка скорости выхода пациентов из состояния сопора при отравлении психодислептиками и изучение когнитивного дефицита впоследствии. Достоверность оценивали с помощью линейно-статистической регрессии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 12 пациентов (мужчины) в возрасте 20–35 лет (средний возраст 27±2,1 лет) с диагнозом «острое отравление пси-

ходислептиками» (Т.40.9). В исследование включались пациенты с клинической картиной токсико-гипоксической энцефалопатии (глубокое угнетение сознания – сопор). Оценка состояния производилась по шкале комы Глазго, включающей оценку открывания глаз (от 1 до 4 баллов), двигательной активности (1–6 баллов) и речевой реакции (1–5 баллов). Интерпретация результатов в соответствии с этой Шкалой следующая: 4–8 баллов – кома; 9–12 баллов – сопор; 13–14 баллов – оглушение; 15 баллов – ясное сознание.

Пациенты были разделены на две группы случайным образом. Первая (основная) группа в дополнение к базовой терапии (дезинтоксикация, витаминотерапия в условиях реанимационной палаты отделения острых отравлений) получала препарат Мексидол® в дозе 10 мл в сутки внутривенно капельно в течение 4 дней. Во второй (контрольной) группе применялось только базовое лечение.

В ходе исследовании устанавливалось время выхода из сопора. Когнитивные расстройства после выхода из состояния сопора оценивались с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (МоСа), включающей следующие задания:

1. оценка оптико-пространственной деятельности/исполнительных функций – пациента просят перерисовать куб, соединить А–1–Б–2–В–3–Г–4–Д–5 (максимум 5 баллов);
2. указать название трех животных по картинке (3 балла);
3. оценка памяти – повторить прочитанные слова за две попытки, одна из которых отсроченная (5 баллов);
4. оценка внимания – повторить ряд цифр в прямом и обратном порядке (2 балла), прочитать ряд букв (1 балл), совершить серию вычитаний из 100 по 7 (3 балла);
5. оценка речи – повторить две абракадабры (2 балла);
6. оценка ориентировки – назвать число, день недели, месяц, место, год, город (6 баллов).

Нормой считается результат в 26–30 баллов. Если пациент набирает менее 26 баллов, это служит свидетельством различных степеней когнитивного дефицита. Достоверность результатов определяли с помощью парного критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты, получавшие дополнительно к базовой терапии Мексидол®, уже через сутки находились в ясном сознании, тогда как пациенты контрольной группы через 24 ч лечения находились в состоянии оглушения (*табл. 1*). При оценке по

Таблица1. Динамика токсико-гипоксической энцефалопатии в группах исследования

ГРУППЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	ОЦЕНКА ПО ШКАЛЕ КОМЫ ГЛАЗГО, БАЛЛЫ	
	ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ	ЧЕРЕЗ 24 Ч ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ
Основная группа (базовая терапия+ Мексидол®), n=6	9,5±0,2	15
Контрольная группа (базовая терапия), n=6	9,5±0,2	13,8±0,4

Таблица 2. Результаты оценки когнитивных функций в группах исследования на 3 сут терапии

ГРУППЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	ОЦЕНКА ПО МОНРЕАЛЬСКОЙ ШКАЛЕ ОЦЕНКИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ (МОСА)						
	ОПТИКО-ПРОСТРАНСТВЕННАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ	НАЗВАНИЕ ЖИВОТНЫХ	ПАМЯТЬ	ВНИМАНИЕ	РЕЧЬ	ОРИЕНТИРОВКА	ИТОГОВЫЙ БАЛЛ
Основная группа (базовая терапия + Мексидол®), n=6	4,4±0,4	2,8±0,2	4,2±0,6	5,1±0,5	1,1±0,1	6±0	22,6±0,6
Контрольная группа (базовая терапия), n=6	3,5±0,3	2,5±0,3	2,2±0,5	3,2±0,2	1,1±0,2	6±0	18,5±0,7

Примечание: $p < 0,05$.

шкале комы Глазго ясное состояние сознания у всех пациентов основной группы было зарегистрировано через 36 ч от начала терапии.

Оценку когнитивных функций проводили по методике МоСа на 3 сут после начала лечения больных, когда пациенты обеих групп находились в ясном сознании (в соответствии со шкалой Глазго). Результаты в контрольной группе оказались значительно хуже, чем в основной (*табл. 2*): входившие в нее больные субъективно более агрессивно реагировали на просьбы о выполнении заданий, выявили низкую мотивацию и быструю утомляемость, отказ от деятельности. Пациенты, получавшие Мексидол®, более позитивно отнеслись к заданиям, лучше справились с тестом. В итоге в основной группе итоговый балл тестирования оказался на ≈20 % лучше, чем в контрольной.

Исследование показало, что добавление препарата Мексидол® к базовой терапии пациентов с острыми отравлениями психодислептиками способствует более быстрому выходу из состояния токсико-гипоксической энцефалопатии и с меньшим когнитивным дефицитом. Также больные, получавшие Мексидол®, выявили большую мотивацию, были менее агрессивны, меньше истощались при выполнении умственной деятельности по сравнению с пациентами контрольной группы.

Эти данные совпадают с результатами, полученными при изучении влияния других антигипоксантов на пациентов с острым отравлением психодислептиками. Также есть сведения о позитивном влиянии Мексидола® при остром экзогенном отравлении уксусной кислотой. В целом полученные результаты требуют детального изучения и более серьезного (двойного слепого плацебо-контролируемого) исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Применение Мексидола® ускоряло выход пациентов с острым отравлением психодислептиками из токсико-гипоксической энцефалопатии.
2. Применение Мексидола® уменьшало выраженность последующих когнитивных нарушений.
3. Можно рекомендовать добавление Мексидола® к базовой терапии острых отравлений психодислептиками.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии. Институт токсикологии Минздрава России. Пособие для врачей. 2015. 35 с.
2. Лужников Е.А., Илюшенко К.К., Пинчук Т.П., Ермохина Т.В. Применение препарата Мексидол в комплексном лечении больных с острыми экзогенными отравлениями. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Прил. 1. С. 190–198.
3. Лужников Е.А. Медицинская токсикология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 923 с.

ПРЕПАРАТ МЕКСИДОЛ® В ТЕРАПИИ ОСТРОГО АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА

Р.Ф. ХАЕВА, Б.И. ГАТИН
ГАУЗ «Республиканский наркологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан

Цель исследования – изучение эффективности препарата Мексидол® для купирования абстинентного синдрома у алко- и наркозависимых пациентов.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 30 человек: 10 пациентов с диагнозом «наркомания» (33%) и 20 (67%) с диагнозом «алкоголизм» (67%). Участники исследования в течение 7 дней получали комплексную терапию, включавшую инфузии электролитных растворов, седативные препараты, а также Мексидол® в составе инфузионной терапии.

Результаты. Субъективный и объективный позитивный эффект при лечении больных алкоголизмом и наркоманией препаратом Мексидол® наблюдался к концу недели терапии. За это время наблюдалось быстрое восстановление соматовегетативных и психопатологических проявлений абстинентного синдрома. В процессе лечения были выявлены антитоксические, антигипоксические, анксиолитические, транквилизирующие свойства Мексидола®, что позволило сократить сроки вывода данной категории больных из состояния абстиненции и предотвратить развитие тяжелых, ургентных состояний, в том числе алкогольного делирия. При этом отмечалась хорошая переносимость препарата.

Заключение. У пациентов с абстинентным синдромом применение препарата способствует повышению концентрации внимания, улучшению сна, исчезновению галлюцинаторных явлений, уменьшению тревожного состояния и влечения к психоактивным веществам.

Ключевые слова: абстинентный синдром, алкоголизм, наркомания, Мексидол®.

Препарат Мексидол® является эффективным средством противоишемической защиты мозга. Наряду с этим он уменьшает чувство усталости, слабости, устраняет ощущение тревоги и страха, возникающего в конкретных ситуациях, обладает лечебным эффектом при расстройствах сна пресомнического, постсомнического и особенно интрасомнического характера, повышает коэффициенты социальной адаптации.

Наиболее выраженная положительная динамика при терапии Мексидолом®, включая комплексное лечение острого абстинентного синдрома, наблюдается в отношении таких симптомов, как снижение работоспособности, двигательной активности, головокружение, головная боль, нарушения памяти, тревожность социальная дезадаптация.

Целью нашей работы было доказательство эффективности применения препарата Мексидол® для купирования абстинентного синдрома у алко- и наркозависимых пациентов. В задачи наблюдения входили:

- анализ фармакокинетических свойств Мексидола®;
- динамический мониторинг пациентов, находящихся в абстинентном состоянии и принимающих препарат Мексидол® для купирования этого состояния;
- анализ изменений в поведении и общем состоянии у больных наркоманией и алкоголизмом, получавших лечение Мексидолом®;
- выявление возможных побочных действий препарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 30 человек: 10 пациентов с диагнозом «наркомания» (33%) и 20 (67%) с диагнозом «алкоголизм» (67%).

Все пролеченные больные имели стаж потребления психоактивных веществ от 3 до 15 лет (средний стаж 7 лет), отягощенный соматический статус, страдали болезнью печени. Больные были с высокой наследственной предрасположенно-

стью к зависимости, преобладанием периодической формы злоупотребления алкогольными напитками и наркотических веществ, высокой суточной толерантностью, длительными и частыми псевдозапоями, входили в категорию пациентов с повышенной угрозой развития постабстинентного алкогольного делирия.

Участники исследования в течение 7 дней получали комплексную терапию, включавшую инфузии электролитных растворов, седативные препараты, а также Мексидол® в составе инфузионной терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проявления абстинентного синдрома у алко- и наркозависимых пациентов в первые сутки после применения Мексидола® представлены на *рис. 1*. У 20% алкозависимых наблюдался тремор верхних конечностей, 30% наркозависимых отметили, что бессонное состояние у них понемногу снижается, но присутствует головная боль (50% опрошенных наркозависимых пациентов). Положительный эффект Мексидола® наблюдался уже через 1–1,5 ч после введения препарата, а стойкое улучшение в состоянии наступало через 2–3 дня.

Мексидол® вызывал уменьшение головных болей и проявлений тревоги, депрессии, слезливости на 2–3 день приема, оказывал положительное влияние на функцию ЦНС, улучшение памяти, особенно на текущие события, повышал концентрацию внимания, усвоение информации по соблюдению лечебного режима отделения. По спектру действия препарат можно отнести к дневным транквилизаторам, показавшим свою эффективность в условиях стационара.

В процессе лечения наблюдалось заметное улучшение общего состояния пациентов; в конце абстинентного синдрома большинство (60%) больных алкоголизмом отмечало отсутствие жалоб на тремор, слабость, плохое самочувствие (*рис. 2*). Большая часть наркозависимых пациентов также констатировала снижение симптомов абстинентного синдрома (70%), правда, у 20% больных головная боль сохранялась на 5-й день использования Мексидола®.

При наблюдении за наркозависимыми пациентами было выявлено заметное улучшение поведения и общего состояния на фоне проведенного лечения (*рис. 3*). На 7-й день терапии Мексидолом® все пациенты (100%) констатировали уменьшение тревоги, отсутствие внутреннего напряжения, исчезновение гипнотических галлюцинаций. 80% пациентов утверждали, что у них улучшилась концентрация внимания, 70% отмечали расслабленность, 60% подтвердили, что безотчетный страх, который присутствовал на момент поступления и начало исследования, у них исчез. Кроме этого, на фоне лечения Мексидолом® наркозависимые больные отмечали «появление бодрости, активности», снижение влечения к наркотикам, чувство просветления, ясности в голове, уменьшение головных болей, осмысления прочитанной литературы, появление комфортного состояния, исчезновение кошмарных сновидений и снов на наркотическую тему, просоночных состояний.

Антиалкогольное действие препарата Мексидол® проявляется протрезвляющим эффектом и используется для купирования абстинентного синдрома и лечения острых отравлений. Одновременный прием с алкоголем не усугубляет опьянение, а предотвращает его. Мексидол® понижает резистентность организма к психотропным препаратам и усиливает их действие, что обусловливает возможность уменьшения терапевтических доз и вероятности развития дозозависимых побочных эффектов этих препаратов.

Высокую эффективность Мексидол® показал при лечении алкогольного абстинентного синдрома с соматоневрологическими и психическими симптомами. Доза препарата составила 100–400 мг в сутки, длительность курса

Рис. 1. Динамическая картина структуры абстинентного синдрома на 1–3 день терапии препаратом Мексидол®

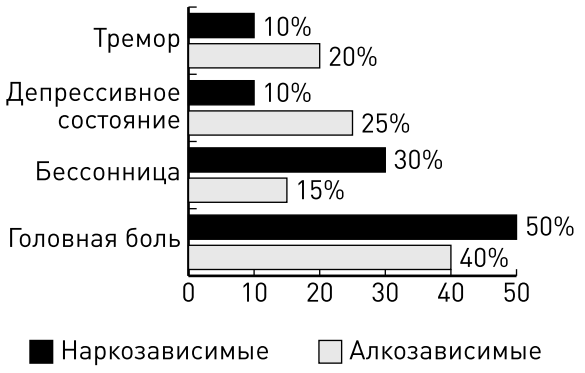
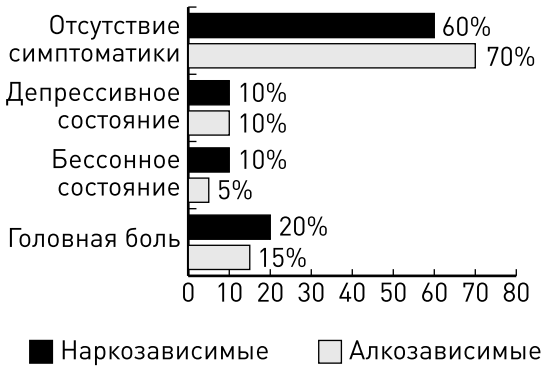


Рис. 2. Динамическая картина структуры абстинентного синдрома на 5–7 день терапии препаратом Мексидол®



5–7 дней (на фоне обычных дезинтоксикационных средств). Мексидол® эффективно и быстро купировал алкогольный абстинентный синдром, воздействуя как на его психопатологические компоненты, так и вегетососудистые проявления. Инъекционная форма препарата, в отличие от таблетированной, является более эффективной в отношении аффективной патологии, устраняет тревогу в достоверно более короткие сроки.

Рис. 3. Динамика изменений в поведении и общем состоянии больных наркоманией, получавших лечение препаратом Мексидол®

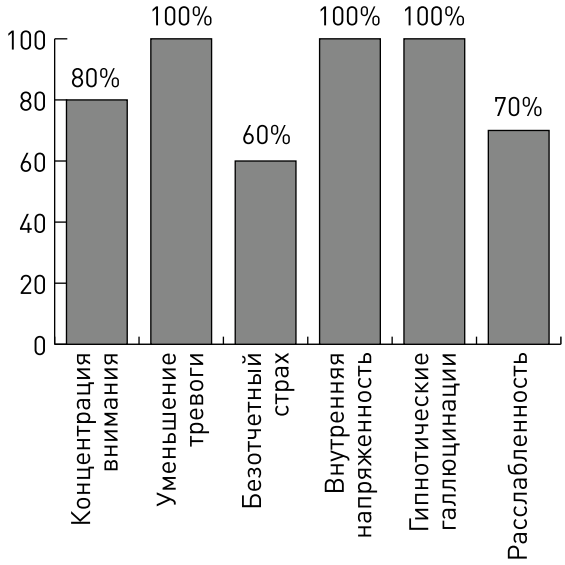
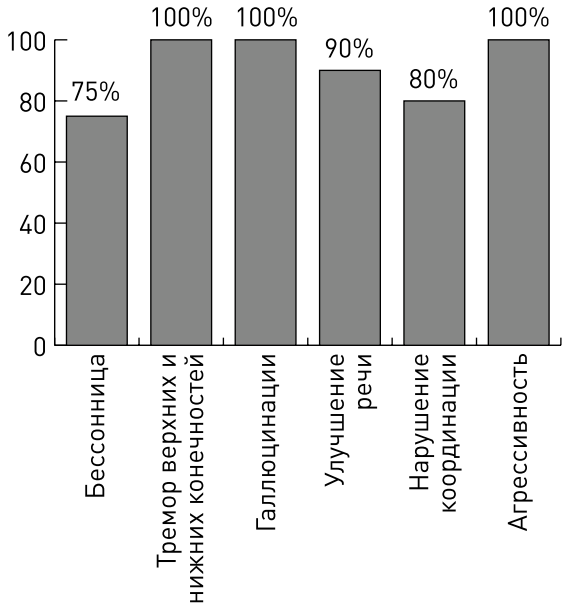


Рис. 4. Анализ изменений в поведении и общем состоянии у алкозависимых пациентов, получавших лечение препаратом Мексидол®



Эффект Мексидола® наблюдается уже через 1–1,5 ч после введения препарата, а стойкое улучшение в состоянии – через 2–6 дней.

При наблюдении за алкозависимыми пациентами нами были выявлены заметные улучшения в их поведении и общем состоянии (*рис. 4*). На 5–7 день терапии Мексидолом® у всех пациентов (100%) исчезли тремор конечностей, агрессивность, галлюцинации. 90% пациентов утверждали, что у них улучшилась речь, слова стали более внятными, текст, который они говорили, был более осмысленным. 75% исследуемых отмечали нормализацию сна, 80% к концу курса применения Мексидола® подтвердили, что ранее нарушенная координация движений пришла у них также пришла в норму.

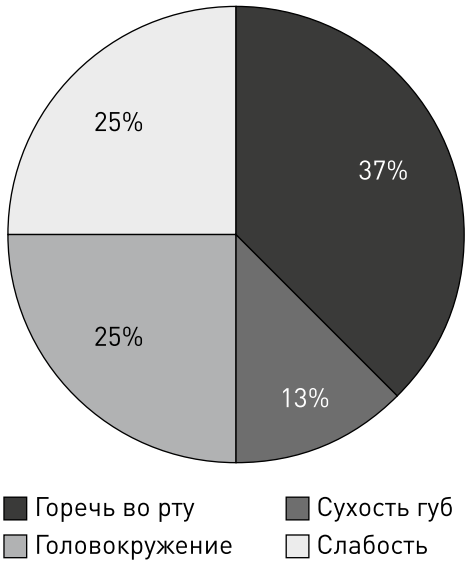
Среди 30 пациентов, пролеченных препаратом Мексидол®, побочные эффекты возникали в исключительных случаях (*рис. 5*). В структуре выявленных побочных эффектов Мексидола® наблюдалась горечь во рту (37%), сухость губ (13%), головокружение (25%), слабость (25%), которые быстро исчезли самостоятельно на 4 день применения препарата.

В целом в сравнении с церебропротекторными и психотропными препаратами Мексидол® хорошо переносится больными и вызывает лишь единичные и преходящие нежелательные реакции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Субъективный и объективный позитивный эффект при лечении больных алкоголиз-

Рис. 5. Структура выявленных побочных эффектов среди больных, пролеченных препаратом Мексидол®



мом и наркоманией препаратом Мексидол® наблюдается, как правило, к концу недели терапии.
2. За недельный курс лечения Мексидолом® наблюдалось быстрое восстановление соматовегетативных и психопатологических проявлений абстинентного синдрома. В процессе лечения были выявлены антитоксические, антигипоксические, анксиолитические, транквилизирующие свойства Мексидола®, что позволило сократить сроки вывода данной категории больных из состояния абстиненции и предотвратить развитие тяжелых, ургентных состояний, в том числе алкогольного делирия.
3. У наркозависимых пациентов применение препарата Мексидол® дало хорошие результаты: к концу лечения наблюдалась высокая концентрация внимания, улучшение сна, отсутствие галлюцинаторных явлений, уменьшение тревожного состояния и влечения к психоактивным веществам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств. М., Минздрасоцразвития РФ. 2001.
2. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М., 1995. 272 с.
3. Иванов Ю.В., Яснецов В.В. Влияние мексидола на течение абстинентного синдрома у больных с диагнозом наркомания. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2010. № 1. С. 41–44.
4. Иванов Ю.В., Чудных С.М., Ерохин М.П., Тувина Е.П. Новые подходы к фармакотерапии у больных алкоголизмом. Лечащий врач. 2013. № 1. С. 62–64.
5. Соловьев Н.А. Применение мексидола при печеночной недостаточности у больных с алкоголизмом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. 22 с.
6. Справочник «Лекарственные средства» (под ред. М.Д. Машковского), изд. 14. 2000. Т. 2. С. 186.
7. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). М., 2002. Вып. 3. С. 234–240.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В КОМПЛЕКСНОМ РЕАБИЛИТАЦИОННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНОГО СО СПИНАЛЬНЫМ ИНСУЛЬТОМ, ПРОИЗОШЕДШИМ НА ФОНЕ ОТРАВЛЕНИЯ СУРРОГАТОМ АЛКОГОЛЯ

Л.А. ЧЕПУХИНА
Санаторий-профилакторий «Ставрополь», г. Тольятти

В статье изложены данные 3-годичного клинического наблюдения за пациентом с острым нарушением спинального кровообращения, наступившим вследствие приема алкогольного суррогата (≈ 250 мл) и проявлявшимся обездвиженностью нижних конечностей и непроизвольным отхождением мочи. Использование препарата Мексидол® (по ступенчатой схеме: внутривенно – внутримышечно – перорально) в качестве основного препарата в составе комплексного лечения улучшил течение и прогноз спинального инсульта. На фоне его регулярного применения у перенесшего спинальный инсульт пациента более успешно восстановился двигательный дефицит и тазовые нарушения, а также уменьшились проявления депрессии и тревоги.

Ключевые слова: спинальный инсульт, двигательный дефицит, тазовые нарушения, Мексидол®.

При нарушении кровообращения в бассейне артерии Адамкевича (*рис. 1*) характерны следующие нарушения:
- парез или плегия обеих нижних конечностей;
- нарушение всех видов чувствительности от нижнегрудных сегментов спинного мозга;
- нарушение функций тазовых органов.

Предрасполагающими факторами к развитию острого нарушения спинального кровообращения (ОНСК) служат употребление алкоголя, физическое перенапряжение, перегрев, резкие движения в позвоночнике.

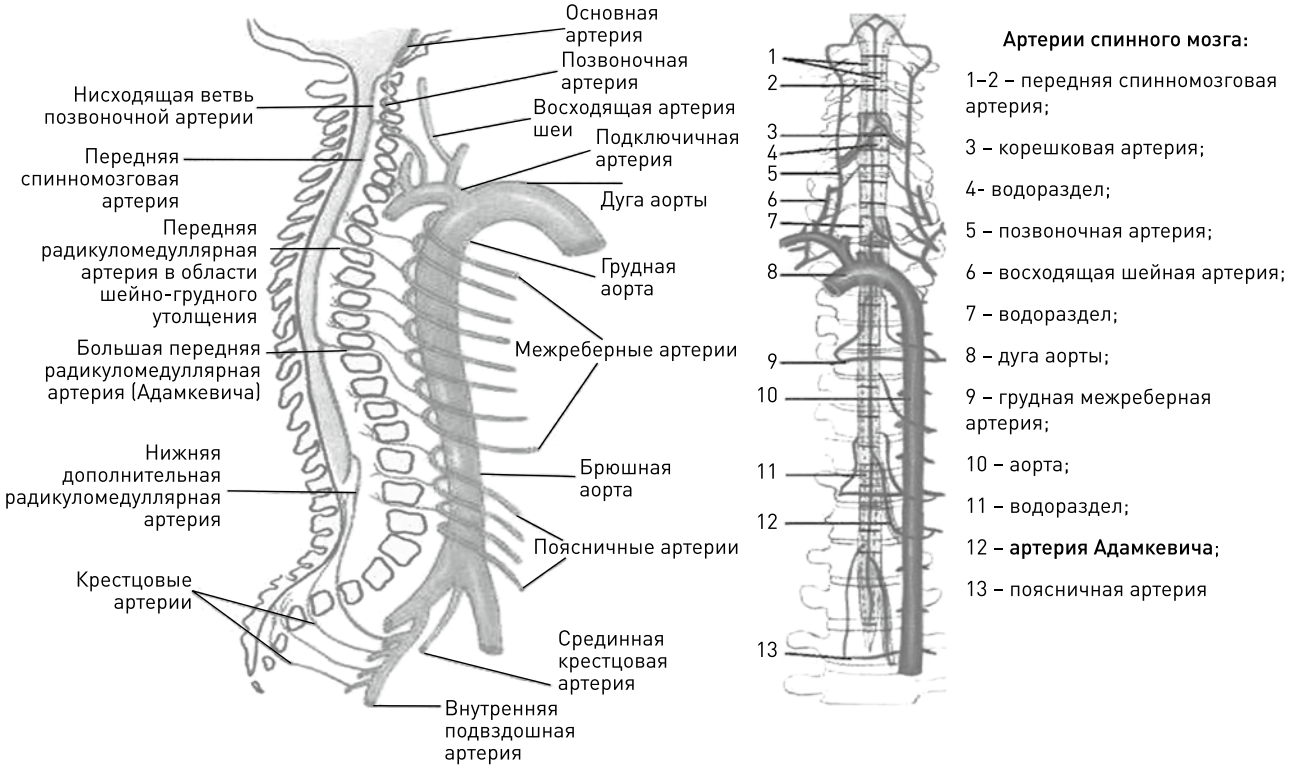
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ НАБЛЮДЕНИЯ

В течение неполных 2 лет (с мая 2015 по март 2017 г.) мною наблюдался больной С. 1974 г.р., перенесший ОНСК, осложненное выраженными двигательными и тазовыми нарушениями.

Анамнез заболевания:
- 01.05.2015 принял суррогат алкоголя в количестве ≈ 250 мл;
- 02.05.2015 утром проснулся с обездвиженными нижними конечностями и непроизвольным отхождением мочи;
- травму позвоночника пациент отрицает. Госпитализирован в н/о МУЗ «Городская больница № 1» по экстренным показателям с Ds: «Ишемический инфаркт спинного мозга в бассейне артерии Адамкевича (область поясничного утолщения) с нижней вялой параплегией и тазовыми нарушениями». Основной диагноз (МКБ-10): G.95.1 «Острая сосудистая миелопатия. Ишемический инфаркт в бассейне артерии Адамкевича, нижняя параплегия, тазовые нарушения спинального типа. Сопутствующие диагнозы: М.51.1 Поражение межпозвоночных дисков поясничного отдела позвоночника с радикулопатией, поясничный остеохондроз, грыжа L5 диска. Синдром раздраженной толстой кишки, эрозивный сигмоидит. F.10.1 Пагубное употребление алкоголя с вредными последствиями: хронический гепатит, токсическая энцефалопатия».

Объективный статус при поступлении:
- состояние средней степени тяжести. АД = 130/80 мм рт.ст., ЧСС = 90 уд./мин, дыхание везикулярное, печень +1,5 см, живот умеренно вздут, болезнен при пальпации в левой подвздошной области;
- неврологический статус:
  - менингеальных симптомов нет;
  - ч-н: без особенностей;
  - мышечный тонус: низкий в ногах. Сила мышц в ногах – 0 баллов, в руках – 5 баллов, d = s. Схр: живые с рук, схр с ног: abs. Нет нормальных подошвенных рефлексов;
  - верхние брюшные: живые, d = s; средние и нижние: abs. Гипестезия по проводниковому типу с уровня Th10, с 2 сторон;

Рис. 1. Анатомия кровоснабжения спинного мозга в нижнегрудном его отделе (артерия Адамкевича)



‣ координаторная сфера: в норме;

- 05.05.2015 консультация нарколога, заключение: пагубное употребление алкоголя с вредными для здоровья последствиями. Токсическая энцефалопатия;
- 06.05.2015 консультация окулиста, заключение: ангиопатия сетчатки по ишемическому типу;
- 15.05.2015 колопроктолог, диагноз: синдром раздраженной кишки. Эрозивный сигмоидит;
- 20.05.2015 нейрохирург, заключение: поясничный остеохондроз, выпавшая грыжа L5 диска. ОНСК на уровне Th 10; нижняя параплегия, нарушение функции тазовых органов.

Лабораторные исследования

- 02.05.2015 биохимический анализ крови: фибриноген – 3,26 г/л, мочевина – 7,6 мм/л, креатинин – 143 мкм/л, общий билирубин – 48,0 мкм/л, холестерин – 2,0, глюкоза крови – 4,6 мм/л, АЛАТ – 900,0, АСАТ – 430,0, ПТИ – 85%, МНО = 1,34, АЧТВ – 41с;
- 02.05.2015 определение этанола в крови 0,01 г/л, анализ крови на RW(-);
- 05.05.2015 общий анализ крови: СОЭ = 30 мм/ч, Hb – 147 г/л, эр – $4,6\times10^{12}$, L – $6,6\times10^{9}$, л – 17%, моноциты – 4%;
- общий анализ мочи: уд. вес = 1017, белок – отрицательный, L – 5-6 в п.зр.;
- 08.05.2015 ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС=94 уд./мин, тахикардия;
- 12.05.2015 МРТ грудного отдела позвоночника (с контрастом). Заключение: МР-картина структурных изменений спинного мозга на уровне Th 7 – Th 8 (наиболее вероятно спинальное ОНМК по ишемическому типу). Вторичная миелопатия. Дегенеративно-дистрофические изменения грудного отдела позвоночника. Клиновидная деформация тела Th_{VII} V;
- 12.05.2015 МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника. Заключение: МР-картина дегенеративно-дистрофических изменений пояснично-крестцового отдела позвоночника, грыжа L_5-S_1 диска;
- 13.05.2015 ЭФГДС. Заключение: эритематозная гастропатия в антральном отделе желудка;
- 14.05.2015 электромиография (ЭМГ) нижних конечностей. Заключение: ЭМГ – признаки аксональной нейропатии малоберцового нерва с двух сторон тяжелой степени. Отмечается значительное увеличение резидуальной латентности, что может свидетельствовать о токсическом поражении нервной системы, т.е. когда процесс начинается с синапсов и терминалей. Отмечается снижение СПИ при исследовании сенсорной проводимости в дистальных отделах ног с двух сторон, более выраженное справа;
- 14.05.2015 ректосигмоидоколоноскопия тотальная. Заключение: эрозивно-язвенный колоит с поражением левых отделов ободочной кишки (возможно, в результате копростаза);

- 27.06.2015 МРТ грудного отдела позвоночника в динамике. Заключение: МР-картина кистозно-атрофических изменений спинного мозга на уровне сегмента Th 7 – Th 8 (последствия спинального ОНМК по ишемическому типу. Дегенеративно-дистрофические изменения грудного отдела позвоночника, клиновидная деформация тела Th 7 V);
- 27.06.2015 МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника в динамике: МР-картина дегенеративно-дистрофических изменений пояснично-крестцового отдела позвоночника, грыжа L_5-S_1 диска. Патологическая узость спинномозгового канала (10 мм на уровне L_5-S_1);
- в отделении неврологии больной получал пентоксифиллин внутривенно капельно, рибоксин внутривенно струйно, никотиновую кислоту, этамзилат и витамины B_1 и B_6 внутримышечно, физиотерапевтическое лечение – магнитотерапию на нижние конечности.

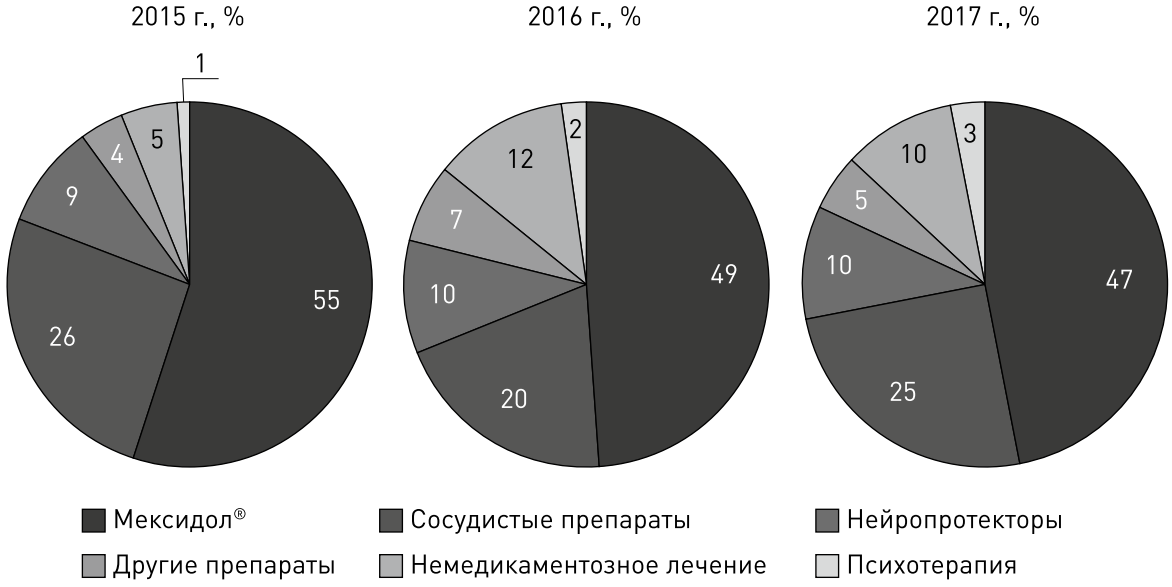
Объективный статус при выписке

- Жалобы на слабость и онемение в ногах, невозможность самостоятельно передвижения, недержание мочи.
- Состояние ближе к удовлетворительному. АД = 130/80 мм рт. ст., ЧСС = 85 уд./мин. Сознание ясное. Ориентирован верно. Менингеальных симптомов нет. Ч.н: глазные щели s=d, движения глазных яблок в полном объеме, нистагма нет.
- Лицо симметрично, девиации языка нет. Хоботковый рефлекс, рефлекс Маринеску–Радовичи с двух сторон. Мышечный тонус в руках: в норме, d=s.
- Мышечный тонус в ногах: резко снижен. Сила мышц в руках 5 баллов, в ногах 0 баллов, d=s.
- Сухр с рук: живые d=s. Сухр с ног: резко снижены, d=s. Брюшные рефлексы: вызываются верхние и средние, нижние: abs, с двух сторон. Пролежней нет. Гипестезия боли с уровня Th_{XII} – L_I слева, с уровня Th_{XI} справа, по проводниковому типу.
- В позе Ромберга: не исследован.
- ПНП: удовлетворительно, с двух сторон.
- Тазовые нарушения: по типу задержки (моча по катетеру Фоли).
- Улучшились несколько настроение и сон.

Рекомендовано при выписке

1. Наблюдение у невролога, уролога, нейрохирурга, нарколога, терапевта по месту жительства.
2. Пентоксифиллин по 600 мг 2 раза в день (1 мес).
3. Комплекс витаминов группы В по 2 таб. 2 раза в день (2 мес).
4. Тиоктовая кислота по 1 таб. 3 раза в день (3 мес).
5. Ипидакрин по 20 мг 3 раза в день (3 мес).
6. При отсутствии положительной динамики через 3–4 мес – оформление на I группу инвалидности на 2 года (общее заболевание).

Рис. 2. Соотношение удельного веса препарата Мексидол® ко всем другим составляющим терапии на протяжении 3-летнего лечения



1. Мексидол® (внутривенно капельно, внутримышечно и перорально).
2. Сосудистые препараты (пентоксифиллин, винпоцетин, ницерголин и т.д.).
3. Нейропротекторы (Актовегин®, церебролизин, Кортексин®, холина альфосцерат и др.).
4. Другие препараты (нейромультивит, никотиновая кислота, неостигмина метилсульфат, амитриптилин).
5. Немедикаментозные методы лечения (ИРТ, гирудотерапия, электростимуляция мышц, ЛФК, ручной массаж).
6. Психотерапия.

7. Санаторно-курортное лечение (в специализированных санаториях), с сопровождающим.

- В течение 1-го года после выписки пациент получал лечение ежеквартально: в VIII, XI 2015 г.; в II, V, VIII и XI 2016 г., а также III 2017 г.
- Основным медикаментозным препаратом был выбран Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат), который обладает антигипоксантными и антиоксидантными свойствами. Мексидол® ингибирует свободно-радикальные процессы, перекисное окисление липидов, стабилизирует биомембраны, активирует энергосинтезирующие функции митохондрий, модулирует рецепторные комплексы, улучшает синаптическую передачу.

Среди известных антиоксидантов Мексидол® занимает особое положение, поскольку оказывает влияние на разные звенья свободно-радикальных процессов в биомембранах и внутри клетки и не обладает прооксидантным действием, что при определенных условиях характерно для многих других антиоксидантов. С одной стороны, Мексидол ингибирует процессы перекисного окисления липидов, активно реагирует с первичными и гидроксильными радикалами пептидов и снижает повышенный при патологии уровень NO в мозге. С другой стороны, препарат повышает активность антиоксидантных ферментов, в частности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, ответственных за образование и расходование перекисей липидов, а также активных форм кислорода.

Мексидол® был назначен пациенту в каждом курсе лечения по следующей схеме: сначала в виде внутривенных капельных инфузий (по 600 мг на 200 мл физиологического раствора) № 14, затем по 200 мг внутримышечно 3 раза в день (20 дней) и далее по 250 мг 3 раза в день до еды (в течение 2 мес).

- Дополнительно в разных курсах назначались следующие лекарственные средства: винпоцетин, пентоксифиллин, ницерголин, актовегин, церебролизин, холина альфосцерат, кортексин, витамины группы В, никотиновая кислота, неостигмина метилсульфат.
- Немедикаментозные методы лечения включали иглорефлексотерапию, гирудотерапию, магнито- и лазеротерапию, электростимуляцию мышц, лечебную физкультуру и ручной массаж. Также применялись психотерапия, психокоррекция, антидепрессанты.
- Соотношение удельного веса препарата Мексидол® ко всем другим составляющим лечения на протяжении 2015–2017 гг. отражено на *рис. 2.* Терапевтический эффект Мексидола® имеет дозозависимый характер. С повышением дозы препарата до определенного уровня наблюдается, как правило, усиление эффекта.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате длительного, регулярного применения Мексидола® наблюдалось четкое положительное влияние его на состояние пациента: уменьшилась степень двигательных нарушений от вялой нижней параплегии до парапареза, грубого справа и умеренного слева.

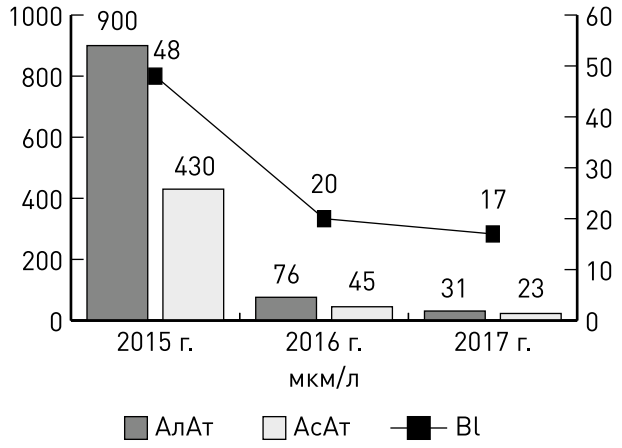
К концу второго года реабилитационного лечения (март 2017 г.) больной встает с постели само-

Таблица 1. Динамика жалоб больного на фоне проводимого лечения препаратом Мексидол®

№	ЖАЛОБЫ	ДО ЛЕЧЕНИЯ МАЙ 2015 Г.	НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ МЕКСИДОЛ® И В ПОСЛЕДУЮЩЕЕ ВРЕМЯ						
			АВГУСТ 2015 Г.	НОЯБРЬ 2015 Г.	ФЕВРАЛЬ 2016Г.	МАЙ 2016 Г.	АВГУСТ 2016Г.	НОЯБРЬ 2016 Г.	МАРТ 2017 Г.
1	Слабость в конечностях	О баллов справа О баллов слева	О б. D 1 б. S	1 б. D 1 б. S	1 б. D 2 б. S	1 б. D 2 б. S	1 б. D 2 б. S	1 б. D 3 б. S	2 б. D 3 б. S
2	Судороги в ногах	+ + +	+ +	+ +	+ +	+	+	+	-
3	Недержание мочи	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+	+	+	+ - (ночное)
4	Запоры	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+ +	+	+	+
5	Депрессия	+ +	+ +	+	+	+	-	-	-
6	Тревога	+ +	+ +	+	+	+	+	-	-
7	Нарушение сна	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+	+	+	-
8	Нарушение способности к самообслуживанию	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+ +	+	+	+

стоятельно, передвигается по квартире с помощью ходунков, при этом частично себя обслуживает. Он контролирует дневной и частично ночной диурез, запоры сохраняются (стул 1 раз в 3–4 дня). Уменьшились проявления депрессии и тревоги, улучшился сон. Больной занялся декоративным ручным промыслом, выпиливанием по дереву, полностью отказался от алкоголя.

Рис. 3. Диаграмма биохимических показателей крови до и после лечения препаратом Мексидол®



В *табл. 1* приведена динамика жалоб на фоне проводимого лечения, где можно проследить рост мышечной силы в нижних конечностях, улучшение тазовых функций и психоэмоционального состояния пациента.

В *табл. 2* отражены данные по используемым в неврологии шкалам: индексу активности Бартела, шкале Рэнкина, индексу мобильности Ревермида, 6-балльной шкале оценки мышечной силы, а также по шкале депрессии и тревоги Гамильтона. Здесь также заметна положительная динамика в виде регресса двигательных нарушений, улучшения тазовых функций и снижения выраженности тревожно-депрессивного синдрома.

Динамику улучшения биохимических показателей крови (печеночных трансаминаз, билирубина) можно проследить по *рис. 3.*

Высокая клиническая эффективность Мексидола® при лечении сосудистых и нейродегенеративных заболеваний определяется его комплексной фармакодинамикой и прежде всего антиоксидантным (ингибирование как ферментативных, так и неферментативных процессов перекисного окисления липидов, снижение уровня NO, повышение активности антиоксидантных ферментов) и мембранопротекторным (уменьше-

Таблица 2. Динамика регресса двигательных нарушений на фоне лечения препаратом Мексидол®

№	ШКАЛЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ОНСК	2015 Г.			2016 Г.				2017 Г.
		МАЙ	АВГУСТ	ОКТЯБРЬ	ФЕВРАЛЬ	МАЙ	АВГУСТ	ОКТЯБРЬ	МАРТ
1	Индекс активности повседневной жизни Бартела (0–100)	0	5	10	10	15	20	20	25
2	Модифицированная шкала Рэнкина (0–6 баллов)	5	5	4	4	4	3	3	3
3	Индекс мобильности Ревермида (1–15 баллов)	1	2	3	3	4	6	6	7
4	6-балльная оценка мышечной силы (0–6 баллов)	правая нога 0 левая нога 0	правая нога 0 левая нога 1	правая нога 1 левая нога 1	правая нога 1 левая нога 2	правая нога 1 левая нога 2	правая нога 1 левая нога 2	правая нога 1 левая нога 3	правая нога 1 левая нога 3
5	Шкала Гамильтона (оценка депрессии) в баллах	16 (средней степени тяжести)	16	15	13 (легкой степени тяжести)	11	10	9	8
6	Шкала Гамильтона (оценка тревоги) в баллах	14	14	12	12	10	8	7	6

ние вязкости и увеличение текучести мембран, изменение фосфолипидного состава) действием, а также способностью ослаблять глутаматную эксайтотоксичность и, что особенно важно, восстанавливать энергетический баланс клетки.

Как видно из *рис. 2*, Мексидол® и здесь проявляет антигипоксический и мембраностабилизирующий эффекты на гепатоциты и эндотелий желудочно-кишечного тракта.

Согласно результатам наблюдения и лечения, у исследуемого больного, перенесшего спинальный инсульт, мы видим положительный эффект, вызванный применением Мексидолом®, который был выбран в качестве основного лекарственного препарата во всех проведенных курсах реабилитации. Мексидол® оказывает отчетливое лечебное действие при ишемии мозга, которая возникает при нарушении системной гемодинамики и изменениях в сосудах, приводящих к метаболическим реакциям, когда в зоне ишемии увеличиваются концентрация субстратов перекисного окисления липидов и генерация активных форм кислорода, накапливаются прооксиданты (стимуляторы перекисного окисления липидов), а также снижается активность антиоксидантных ферментов. Таким образом, Мексидол® оказывает специфическое нейропротекторное действие в пострадавших участках спинного мозга, повышает степень устойчивости к гипоксии и оксидантному стрессу, активизирует обмен аминопептидов. Этим он уменьшает и локализует зону поражения в спинном мозге, способствуя восстановлению межнейрональных связей и регенерации проводящих путей. В данном случае влияние Мексидола® на восстановление после ишемического инфаркта спинного мозга сходно с его влиянием на головной мозг после перенесенного мозгового инсульта, что подкреплено многочисленными доказательствами.

К сожалению, ишемический инфаркт спинального мозга пока не фигурирует в официальной литературе как показание к применению Мексидола®, но, возможно, уже есть аналогичные случаи успешного применения этого препарата в лечении острых нарушений спинального кровообращения у моих коллег. В случае обобщения таких данных, если таковые имеются, можно было бы расширить список показаний к назначению Мексидола®, чтобы добиться скорейшего восстановления спинальных больных и улучшения качества их жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЯ

1. Использование Мексидола® в качестве основного препарата улучшает течение и прогноз спинального инсульта.
2. На фоне регулярного применения Мексидола® более успешно восстанавливаются двигательный дефицит и тазовые нарушения у перенесшего спинальный инсульт больного, а также уменьшаются проявления депрессии и тревоги.
3. У пациента, злоупотребляющего алкоголем, Мексидол® улучшает функцию печеночных клеток и нейронов мозга, что также способствует улучшению реабилитационного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хабиров Ф.А., Рахматуллина Э.Ф., Кочергина О.С., Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В. Острые ишемические нарушения спинального кровообращения. Практическая медицина. 2013. № 1. С. 20–26.
2. Бордылюк А.А. Спинальный инсульт: причины, симптомы и лечение. Киев, 2015.
3. Скоромец А.А., Тиссен Т.П., Банюшкин А.И., Скоромец Т.А. Сосудистые заболевания спинного мозга. СПб: «Сотис», 1998.
4. Герман Д.Г. Ишемические нарушения спинального кровообращения. Кишинев, 1972.
5. Лазорп Г., Гуазе А., Джинджиани Р. Васкуляризация и гемодинамика спинного мозга. М.: Медицина, 1977.
6. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 12. М.: «Медиа Сфера».
7. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114. № 3. М.: «Медиа Сфера».

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ СПИРТОСОДЕРЖАЩИМИ ЖИДКОСТЯМИ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

А.В. ЧУПРИКОВ
ГБУЗ «Областная клиническая больница № 3», отделение острых отравлений, г. Челябинск

Цель исследования – изучение влияния препарата Мексидол® на клинические симптомы острого отравления спиртосодержащими жидкостями с преимущественным поражением печени, осложненного острым токсическим поражением этого органа.

Материал и методы. В исследование были включены 34 пациента среднего возраста 48±3,2 лет, употреблявшие спиртосодержащие жидкости для наружного применения, с диагнозом «отравление неуточненным гепатотоксическим ядом». Пациенты были случайным образом разделены на две группы по 17 человек: в первой группе применялась базовая терапия, во второй – базовая терапия в сочетании с Мексидолом®. Оценку состояния пациентов проводили через 1 и 3 нед, далее они выписывались под контроль участкового врача для дальнейшего лечения и наблюдения с предполагаемым контролем через 3 мес.

Результаты. Применение Мексидола® улучшало общее состояние пациентов с острым отравлением спиртосодержащими жидкостями с преимущественным поражением печени, осложнившимся острым токсическим поражением печени. У всех пациентов нивелировались симптомы астении, улучшался аппетит. На клинические параметры не было отмечено значимого влияния препарата.

Заключение. Добавление Мексидола® в стандартную схему лечения токсического гепатита ускоряет стабилизацию общего субъективного состояния пациентов, приводит к более быстрой коррекции цитолиза, потенцирует эффект стандартной терапии, что проявляется в сокращении времени начала редукции клинической картины и более быстрой регрессии цитолиза.

Ключевые слова: отравление гепатотоксичным ядом, токсический гепатит, астения, Мексидол®.

По статистике Российского центра судебно-медицинской экспертизы, в нашей стране резко возросло количество отравлений органическими растворителями и техническими жидкостями. С середины августа 2006 г. на территории России начали регистрироваться массовые случаи отравлений от употребления в качестве суррогатного алкоголя спиртосодержащей непищевой продукции и продукции неустановленного происхождения.

В результате проведенных мероприятий по расследованию отравлений суррогатами алкоголя выявлено, что абсолютное большинство пострадавших – лица, регулярно употребляющие спиртные напитки, асоциального поведения, не работающие и без определенного места жительства, в возрасте от 20 до 66 лет, преимущественно мужчины (75–85%).

В качестве суррогатного алкоголя употреблялись:

- спиртосодержащие жидкости неизвестного происхождения, приобретаемые с рук у частных лиц;
- дезинфицирующие средства «Антисептин», «Экстрасепт», содержащие до 95% этилового неденатурированного спирта и реализуемого в емкостях по 5 л;
- лекарственные галеновые препараты Перца стручкового настойка, Боярышника настойка;
- парфюмерно-косметические средства «Боярышник», «Трояр», «Кристалл»;
- другие технические средства («Крепыш», «Льдинка», «Снежинка», «Светош», «Кирюша», «Бытовой»), приобретаемые с рук, в аптеках или магазинах бытовой химии.

В результате лабораторного анализа данных спиртосодержащих жидкостей выявлено, что в их состав входило вещество полигексаметиленгуанидин гидрохлорид (Биопаг Д). Указанное вещество является действующим началом дезинфицирующих средств «Экстрасепт 1», «Антисептин», зарегистрированных в реестре Роспотребнадзора. Исследованные спиртосодержащие жидкости по хроматографическому профилю и количественно-

му составу наиболее близко совпадали с дезинфицирующим средством «Экстрасепт 1».

Данная продукция реализовывалась оптовым покупателям и впоследствии продавалась населению в условиях и в количествах, не предполагающих ее использование по назначению, что является нарушением условий регистрации дезинфицирующих средств и области применения средств бытовой химии и парфюмерно-косметической продукции.

Основным клиническим проявлением отравления ядовитыми алкогольными суррогатами было поражение печени с упорным холестатическим синдромом, резистентным к разным видам терапии, в том числе к экстракорпоральной детоксикации. При патологии печени, независимо от этиологии, ведущим патоморфологическим синдромом выступает цитолиз, обусловленный повышением проницаемости и/или разрушением мембран гепатоцитов и их органелл. Это определяет необходимость изучения клеточно-молекулярных звеньев патогенеза токсических поражений печени и поиска лекарственных препаратов, способных защищать клетку и увеличивать ее жизнеспособность.

Для коррекции цитолитического синдрома в настоящее время считают целесообразным включать в современную фармакотерапию средства с мембраностабилизирующим действием, например синтетические антиоксиданты. Один из перспективных препаратов этой группы – Мексидол®. Он ингибирует процессы свободно-радикального окисления (СРО) липидов, оказывает влияние на физико-химические свойства мембраны, уменьшает вязкость липидного слоя, модулирует активность мембраносвязанных ферментов, активирует энергосинтезирующие функции митохондрий и улучшает энергетический обмен в клетке.

Целью исследования стало изучение влияния Мексидола® на клинические симптомы острого отравления спиртосодержащими жидкостями с преимущественным поражением печени, осложненного острым токсическим поражением этого органа.

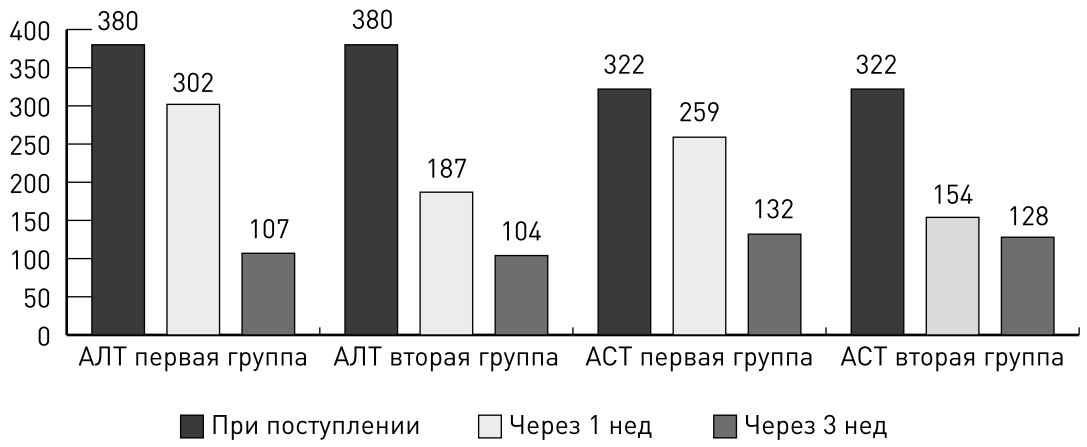
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 34 пациента (21 мужчина и 13 женщин) в возрасте 25–74 года (средний возраст 48±3,2 лет), употреблявшие спиртосодержащие жидкости для наружного применения, с диагнозом «отравление неуточненным гепатотоксическим ядом» (код по МКБ Т65.9).

У всех пациентов наблюдалась выраженная астения, интенсивная желтуха, диспепсия (тошнота, снижение аппетита), у половины больных – кожный зуд. В общем анализе крови определялся лейкоцитоз $15–35\times10^9$/л, палочкоядерный сдвиг влево, повышение СОЭ до 40 мм/ч. В биохимическом анализе крови отмечалась гипербилирубинемия за счет прямой фракции (до 20 норм), повышение АСТ, АЛТ, ГГТФ и ЩФ до 25 норм, гипопротеинемия. На ЭКГ специфических изменений не было. По данным УЗИ гепатомегалия имела место у трети больных, у всех диффузные изменения печени и поджелудочной железы.

Пациенты были случайным образом разделены на две группы по 17 человек: в первой группе применялась базовая терапия (Гептрал® по 1200 мг, преднизолон по 40 мг, дезинтоксикационная терапия), во второй группе больные дополнительно к базовой терапии получали Мексидол® в дозе 10 мл внутривенно капельно длительностью 14 дней в условиях стационара с последующим переходом на пероральный прием препарата по 2 таб. 3 раза в сутки в течение 3 мес. Оценку состояния пациентов проводили через 1 и 3 нед, далее они выписывались под контроль участкового врача для дальнейшего лечения и наблюдения с предполагаемым контро-

Рисунок. Динамика показателей цитолиза в группах исследования через 1 и 3 нед стационарного лечения



Примечание: первая группа – только базовая терапия; вторая группа – базовая терапия + Мексидол®.

лем через 3 мес. Достоверность результатов оценивали с помощью парного критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В первую неделю стационарного лечения умерло 3 пациента (2 из первой группы и 1 из второй). Во второй группе (где пациенты дополнительно получали Мексидол®) общее состояние пациентов значимо улучшалось уже через неделю лечения: нивелировались симптомы астении, улучшился аппетит, прошли тошнота и кожный зуд, тогда как в группе контроля улучшение общего состояния наблюдалось только через две недели стационарного лечения. Через неделю стационарного лечения во второй группе была отмечена положительная динамика показателей цитолиза (коррекция ≈50%), а вот в первой группе этот показатель был не таким значительным (снижение ≈20%) (*рис.*).

Достоверных различий в изменении клинических параметров через 3 нед лечения между группами не наблюдалось (*табл.*).

К сожалению, за последующий анализируемый период пациенты продолжали злоупотреблять спиртосодержащими жидкостями, не проводили лечение, не обращались к участковому терапевту. Известно, что по меньшей мере 4 пациента умерли в течение 3 мес после выписки из стационара, причем это были пациенты из группы, не получавшей Мексидол®. С учетом асоциального поведения испытуемых проследить дальнейшую их судьбу было затруднительно.

В результате наблюдения пациентов с острым отравлением спиртосодержащими жидкостями с преимущественным поражением печени, осложненным острым токсическим гепатитом, была выявлена более быстрая и полная коррекция симптомов астении в группе, получавшей Мексидол®, по сравнению с группой контроля. В обеих группах исследования лучшей коррекции поддавались показатели цитолиза, гипербилирубинемии и лейкоцитоза, но достоверных количественных различий между группами через 3 нед стационарного лечения выявлено не было. Однако во второй группе было отмечено снижение на ≈50% показателей АСТ и АЛТ от исходных, тогда как в первой группе коррекция через неделю терапию составила лишь ≈20%. Такие результаты соответствуют полученным ранее. Показатели ГГТП и ЩФ мало поддавались коррекции в обеих группах. Заметим, что более высокая смертность в первой группе пациентов не может достоверно свидетельствовать о преимуществах Мексидола®, так как деление на группы было случайным, и дальнейшая доживаемость, скорее, зависела от образа жизни пациентов.

По клиническим данным, на момент обращения в 100% случаев отмечались интенсивная желтуха, диспепсия (тошнота, снижение аппетита), астенический синдром, в 60% – кожный зуд, в 33% – боли в правом подреберье, гепатомегалия, в 12% – лихорадка, артериальная гипотензия, брадикардия. В общем анализе крови определялся лейкоцитоз от 1,5 до 4 норм, палочкоядерный сдвиг, повышение СОЭ до 3 норм. По биохимическим данным, в 100% случаев наблюдались гипербилирубинемия от 2 до 24 норм за счет прямой фракции, повышение уровня ГГТП – от 4,5 до 80 норм, ЩФ – от 1,5 до 25 норм. В 80% случаев выявлялась гиперхолестеринемия до 2–3 норм, повышение активности АсАТ до 32 норм и АлАТ – до 25 норм. Показатели гемостаза были следующими: протромбиновый индекс (ПТИ) оставался в пределах нормы, уровень фибриногена повышен до 2,5 нормы, РФМК-тест – в 1,5–7 раз, эуглобиновый фибринолиз увеличен до 1,5 нормы, что свидетельствует о латентно протекающем ДВС-синдроме. В общем анализе мочи снижена величина относительной плотности и обнаружены желчные пигменты. В ходе УЗИ органов брюшной полости гепатомегалия была обнаружена у 33% больных, во всех случаях обнаруживались диффузные изменения печени и поджелудочной железы.

Всем пациентам проведено курсовое лечение преднизолоном (начальная суточная доза 40 мг), дезинтоксикационная терапия, терапия энтеросорбентами, витаминами. В первый месяц заболевания по причине печеночной недостаточности умерли 16 (20%) пациентов, причем 12 из них в

Таблица. Динамика клинических параметров в группах исследования

КЛИНИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ	ЛЕЙКОЦИТЫ ($\times 10^9$)	БИЛИРУБИН (МКМОЛЬ/Л)	АЛТ (МЕ/Л)	АСТ (МЕ/Л)	ГГТП (МЕ/Л)	ЩФ (МЕ/Л)
При поступлении	25,5±2,1	185,2±6,3	322,8±11,3	380,7±14,3	2025,9±51,5	890,3±22,2
Через 3 нед терапии						
Первая группа (базовая терапия)	11,2±1,5	64,2±4,1	107,4±7,4	132,3±9,5	1907,4±41,2	789,4±18,2
Вторая группа (базовая терапия + Мексидол®)	11,3±0,9	63,5±3,9	104,3±3,1	128,9±7,1	1881,2±39,7	740,2±17,1

течение первой недели стационарного лечения. По данным судебно-медицинской экспертизы, у всех умерших выявлен ТГ, у 3 пациентов – на фоне алкогольного цирроза печени. Поражение почек (токсическая нефропатия/некронефроз) отмечено в 2/3 случаев, дистрофические изменения миокарда – у 8 пациентов, алкогольная кардиомиопатия – у 3, пневмония – в половине случаев. У подавляющего большинства погибших наблюдались острые расстройства гемодинамики с полнокровием венозного русла, отек легких, отек головного мозга, что указывает на скоропостижное наступление смерти. У остальных больных, несмотря на тяжесть выявленных изменений (выраженный холестаз, высокая активность воспалительного процесса в печени), общее состояние оставалось удовлетворительным. В результате лечения проходил кожный зуд, достоверно ($p < 0,05$) снизились показатели цитолиза и системного воспалительного ответа при сохраняющемся холестазе. Желтуха сохранялась от 6 до 12 мес с достоверным ($p < 0,05$) снижением уровня общего и прямого билирубина, без значимой динамики ГГТП, ЩФ и холестерина. За последующий анализируемый период умерли 13 больных (19%). Однако при беседе с их родственниками выяснилось, что все эти пациенты продолжали злоупотребление СА (см. *рис.*). Всем пациентам проведены курсовое лечение преднизолоном (начальная суточная доза 40 мг), дезинтоксикационная терапия, терапия энтеросорбентами, витаминами, гепато- и гастопротекторами.

Пациентам проводились следующие методы обследования: общий анализ крови и мочи, биохимическое обследование крови (билирубин, трансаминазы, щелочная фосфатаза и ГГТП, холестерин и р-липопротеиды, мочевина, креатинин, белки крови, МНО, амилаза, электролиты), ИФА для исключения вирусных гепатитов, ЭКГ и УЗИ по показаниям. Биохимическое исследование функции печени проводились до и после лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Добавление Мексидола® в стандартную схему лечения токсического гепатита ускоряет стабилизацию общего субъективного состояния пациентов (коррекция астении, восстановление аппетита, исчезновение тошноты и кожного зуда).
2. Включение Мексидола® в терапию токсического гепатита приводит к более быстрой коррекции цитолиза.
3. Введение Мексидола® потенцирует эффект стандартной терапии, что проявляется в сокращении времени начала редукции клинической картины и более быстрой регрессии цитолиза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Келейникова Т.Т. Мексидол как потенциальный гепатопротектор. Сборник научных трудов ученых Мордовского государственного университета им. Огарева Н.П. Часть 3. 1998.
2. Остапенко Ю.Н., Хонелидзе Р.С., Рожков П.Г. и соавт. Клинические проявления, диагностика и лечение отравлений спиртосодержащей жидкостью, осложнившихся токсическим поражением печени: Информационное письмо. Утверждено зам. министра здравоохранения и социального развития Р.А. Хальфиным (№ 5847_РХ от 02.11.2006). М.: ФГУ «Научно-практический токсикологический центр Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», 2006.
3. Гетте И.Ф., Медведева С.Ю., Данилова И.Г., Сенцов В.Г. Изменение биохимических показателей крови при токсическом поражении печени в эксперименте. Научно-практическая конференция Уральского федерального округа по клинической токсикологии с международным участием. Екатеринбург, 2011.
4. Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Склянова М.В. Отравление алкогольсодержащими жидкостями с преимущественным поражением печени по данным гастроэнтерологического отделения ГКБ № 1, г. Иркутск. Научно-практическая конференция Уральского федерального округа по клинической токсикологии с международным участием. Екатеринбург, 2011.
5. Щупак А.Ю., Пучков Ю.Б., Алексеенко С.А., Лебедько О.А. Изменения в паренхиме печени при остром токсическом гепатите вследствие употребления спиртсодержащих дезинфектантов по данным патоморфологического исследования, г. Хабаровск. Научно-практическая конференция Уральского федерального округа по клинической токсикологии с международным участием. Екатеринбург, 2011.
6. Пирогова И.Ю., Пономарева И.Ю., Синицын С.П., Самохина С.П., Горбунова А.С., Старцева Е.Ю., Чулков В.С., Кондратьева Т.Ф. Исходы токсических гепатитов, вызванных суррогатами алкоголя. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013. Т. 23. № 6. С. 49–56.
7. Фаращук Н.Ф. Мексидол и гепатит: результаты в эксперименте и перспективы в клинике. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Прил. 1. С. 242–249.
8. Хохлова В.Г., Корюкова Л.И., Фрисс С.А. Анализ случаев токсического поражения печени на материалах аутопсий. Челябинское областное бюро СМЭ, 2007.

МЕКСИДОЛ®
В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

Д.А. ДОРОФЕЕВ
ГБУЗ «Областная клиническая больница № 3», г. Челябинск

Цель исследования – оценить эффективность применения препарата Мексидол® в комплексной терапии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ).

Материалы и методы. В проспективном исследовании под наблюдением находились 30 пациентов (60 глаз) с ПОУГ (с широким, средним или узким углами) развитой стадии. Пациенты из группы наблюдения (n=15; 30 глаз) получали внутрь Мексидол® по 250 мг 3 раза/сут, больные контрольной группы (n=15; 30 глаз) не получали ретинопротекторной терапии. Группы были сопоставимы по возрасту, длительности, выраженности заболевания и другим ключевым параметрам.

Результаты. В ходе исследования выявлено, что 2-недельный прием внутрь препарата Мексидол® по 6 таб. (125 мг)/сут обеспечивает ретинопротекторное действие. Эффект препарата по окончании указанного курса лечения проявился в увеличении светочувствительности сетчатки. Спустя 2–4 недели после завершения приема Мексидола также возросли скоростные показатели кровотока в центральной артерии сетчатки и хориоидеи.

Заключение. Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат) обладает выраженным ретинопротекторным эффектом при ПОУГ.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, ретинопротекция, Мексидол®.

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) – распространенное заболевание органа зрения, приводящее к снижению качества жизни пациентов в результате слепоты и слабовидения. В настоящее время рассматривается большое количество факторов риска развития и прогрессирования ПОУГ: возраст, наследственная предрасположенность, курение, сердечно-сосудистая патология, нарушение питания. В ряде случаев ПОУГ прогрессирует, несмотря на стабилизацию внутриглазного давления (ВГД). Основной целью лечения этого заболевания является сохранение остроты зрения на фоне проводимого лечения, при этом важный момент наблюдения за пациентом – использование высокоинформативных, воспроизводимых методов контроля. И если положительное действие гипотензивных препаратов при ПОУГ в значительной степени изучено, то влияние ретинопротекторной терапии требует дальнейшего изучения, что и продиктовало **цель нашего исследования** – оценить эффективность применения препарата Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцината) в комплексной терапии ПОУГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было проведено краткосрочное проспективное исследование, в котором изучался эффект Мексидола® на динамику остроты зрения, светочувствительности сетчатки и состояния внутриглазного кровотока. Исследование продолжалось в течение 3 мес.

Под наблюдением находилось 30 пациентов (60 глаз) с ПОУГ (с широким, средним или узким углами) развитой стадии. Работа выполнялась в период с мая по июль 2017 г. (исследование продолжается) на базе областной клинической больницы № 3 г. Челябинска. Характеристики больных на момент включения в исследование:

- возраст 45–89 лет;
- ВГД компенсировано;
- клиническая рефракция в диапазоне ±6,0 дптр и астигматизм ±1,5 дптр;
- средняя светочувствительность сетчатки (MD) от -6,0 dB до -12 dB, показатель ЦТР от 520 до 580 мкм;
- режим местной антиглаукомной гипотензивной терапии любой.

К критериям исключения из исследования относились любая другая форма ПОУГ, кроме указанной выше, смена гипотензивной терапии в течение периода наблюдения, выраженные помутнения оптических сред, препятствующие выполнению периметрических исследований с помощью стандартной автоматической периметрии (САП), другие заболевания сетчатки (состояния после окклюзий, диабетическая ретинопатия и ее осложнения и др., как это принято согласно методике проведения клинических исследований), оперативное офтальмологическое лечение в анамнезе (кроме факоэмульсификации катаракты, прошедшей без осложнений более 6 мес назад), травмы и заболевания органа зрения, затрудняющие проведение тонометрии по Маклакову, другие общие заболевания, требующие гормональной терапии.

ВЕРИФИКАЦИЯ ДИАГНОЗОВ И МЕТОДЫ

Во всех случаях диагноз был установлен в соответствии с системой дифференциальной диагностики заболеваний и верифицирован специальными методами исследования. Стадия глаукомы была подтверждена данными офтальмоскопии, САП, выполненной на периметре для определения поля зрения Centerfield II, OCULUS Optikgerate GmbH (Germany) с использованием программы пороговой периметрии Threshold 30-2 и оптической когерентной томографии (ОКТ) (томограф офтальмологический когерентный оптический RTVue-100, версия 6.2 Optovue, Inc. (USA)). Исследовалась острота зрения: некорригированная (НКОЗ) и максимально корригированная (МКОЗ) вдаль с расстояния 5 м по таблице Сивцева–Головина. Также определялась клиническая рефракция, измерялся тонометрический уровень ВГД (тонометрия по Маклакову грузом 5, 10 и 15 г). Степень компенсации ВГД была основана на данных клинических рекомендаций Российского глаукомного общества от 2015 г.

МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Обработка полученных данных проводилась R Core Team (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL https://www.R-project.org/. Приводимые параметры, имеющие нормальное распределение (нормальность распределения проверялась с помощью теста Шапиро–Уилка, гомогенность дисперсии с помощью теста Бартлетта), представлены в формате M±σ, где M – среднее значение, σ – стандартное отклонение среднего значения. Параметры, имеющие распределение отличное от нормального, представлены в формате Me (Q25%; Q75%), где Me – медиана, Q25% и Q75% – квартили 95%. При нормальном распределении параметров для сравнения 2 независимых групп или повторных внутригрупповых изменений использовался t-критерий Стьюдента, для расчета корреляции коэффициент Пирсона. При отличном от нормального распределения параметров при сравнении двух выборок использовался критерий Уилкоксона, для расчета корреляции коэффициент Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным <0,05.

ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП

Проведено параллельное проспективное исследование 30 пациентов (60 глаз), средний возраст 68,61±8,63 (M±σ); 68,62 (63,25; 75,25) (Me, Q25%; Q75%) лет с ПОУГ (развитая стадия) среднее отклонение светочувствительности сетчатки (MD) -8,55±5,10 (M±σ); -8,09 (-7,82; -9,85) (Me, Q25%; Q75%) dB, стандартное отклонение светочувствительности сетчатки (PSD) 3,99±1,81 (M±σ); 3,49 (2,75; 4,50) (Me, Q25%; Q75%) dB.

Участники исследования были распределены на 2 равные группы:

в группу наблюдения вошли 15 пациентов (3 мужчины и 12 женщин, 30 глаз) в возрасте 67,12±8,20 (62,82; 72,55) лет и с продолжительностью заболевания 4,93 ±4,63; 3,90 (1,47; 5,95) года. Все участники этой группы получали внутрь Мексидол® по 250 мг 3 раза/сут;

контрольную группу составили 15 пациентов (4 мужчин и 11 женщин, 30 глаз) в возрасте 71,61±8,94; 69,20 (66,40; 78,60) года и продолжительностью заболевания 3,61 ±3,67; 2,60 (1,00; 4,90) года (Wвозраст=357,5; рвозраст=0,17; WПОУГ=241; рПОУГ=0,34). Эта группа не получала ретинопротекторного лечения.

Период терапии составил 14 дней. До лечения и в период от одного дня до 2 нед после терапии проводилось комплексное обследование пациентов: биомикроскопия, эластотонометрия, гониоскопия, визометрия, стандартная автоматическая периметрия, оптическая когерентная томография, допплерографическая оценка кровотока сетчатки и зрительного нерва. Данные стандартной автоматизированной компьютерной периметрии на момент включения:

- в группе наблюдения: MD -8,58±5,10 (M±σ); -8,19 (-7,68; -9,58) (Me, Q25%; Q75%) dB, PSD 3,91±1,81 (M±σ); 3,20 (2,74; 4,38) (Me, Q25%; Q75%) dB;
- в группе контроля: MD -8,43±5,12 (M±σ); -8,01 (-7,05; -9,43) (Me, Q25%; Q75%) dB, PSD 4,15±1,82 (M±σ); 3,87 (2,84; 4,54) (Me, Q25%; Q75%) dB.

Светочувствительность сетчатки в группах статистически не отличалась (Vmd=959, pmd=0,34; Vpsd=1228, ppsd=0,30).

По данным оптической когерентной томографии перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) ее средняя толщина была статистически сопоставима в обеих группах (t=-0,43; p=0,66):

в группе наблюдения: 84,88±12,82 (M±σ); 86,00 (79,75; 922) (Me, Q25%; Q75%) мкм;

в группе контроля: 83,53±15,06 (M±σ); 85,50 (79,5; 92) (Me, Q25%; Q75%) мкм.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За время наблюдения ни у одного пациента не было выявлено нежелательных побочных эффектов, однако стоит отметить, что у одного пациента группы наблюдения отмечалась расстройство стула в начале приема, самостоятельно купировавшееся через 2 дня.

Острота зрения и толщина СНВС не изменилась за период наблюдения. При сравнении ВГД у пациентов, получавших лечение, и группы контроля в целом не получено статистически значимых отличий ни на старте лечения, ни через 2 нед после начала приема Мексидола® (*табл.*), однако статистически отличалось ВГД при измерении грузом 15 г (W=1413,5, p=0,016).

После 14 дней лечения у пациентов группы наблюдения было отмечено улучшение офтальмологического статуса, что характеризовалось увеличением MD и снижением PSD. В группе наблюдения после лечения MD -7,96±4,10 (M±σ); -8,01 (-7,21; -9,13) (Me, Q25%; Q75%) dB, PSD 3,73±1,92 (M±σ); 3,00 (2,66; 4,18) (Me, Q25%; Q75%) dB (до и после лечения VMD=712,5; pMD=0,02; VPSD=2657,5; pPSD=0,0016). В группе контроля статистически значимых изменений не выявлено, хотя также отмечается некоторое улучшение светочувствительности сетчатки, вероятно, связанное с эффектом «научения». MD -8,33±4,93 (M±σ); -7,97 (-7,10; -9,54) (Me, Q25%; Q75%) dB, PSD 4,11±1,96 (M±σ); 3,88 (2,74; 4,44) (Me, Q25%; Q75%) dB. Светочувствительность сетчатки в группах после лечения так же, как и в начале лечения, не отличалась статистически (VMD=1298,5; pMD=0,74; VPSD=525; pPSD=0,73).

К гемодинамически значимым эффектам применения этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидол®) можно отнести увеличение минимальной скорости кровотока в глазной артерии (ГА) с 5,7(4,3; 7,7); 6,0±2,6 до 6,9(5,4; 9,6); 7,4±3,0 (Wдо и после=8634; рдо и после=0,0006) с соответствующим значимым изменением индекса резистентности и пульсовым индексом. Кровоток в центральной артерии сетчатки (ЦАС), центральной вене сетчатки (ЦВС), задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА) значимо не изменился, а в хориоидее с темпоральной стороны изменилась только максимальная скорость кровотока с 6,3(4,7; 8,6); 6,8±2,7 до 7,55(5,32; 10,8); 8,2±3,3 (WПОУГ vs N=3474; p ПОУГ vs N=0,004). Такие гемодинамические изменения можно трактовать как увеличение притока крови в область орбиты по системе глазной артерии и увеличение гемоперфузии хориоидеи, что, возможно, оказывает благотворное влияние на функциональные характеристики; ретинопротекторное действие

Таблица. Изменение внутриглазного давления (ВГД) за период наблюдения (M±σ); (Me, Q25%; Q75%)

	ВГД ДО ЛЕЧЕНИЯ			ВГД ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ		
	5 г	10 г	15 г	5 г	10 г	15 г
Группа наблюдения	17,32±2,97; 17,5 (5,0; 19,0)	22,43±2,81; 22,00 (20,5; 24,5)	27,60±3,35; 27,50 (25,0; 29,62)	17,55±2,28; 17,25 (16,0; 19,0)	22,35±2,51; 22,00 (20,0; 24,0)	27,54±2,7; 27,0* (25,5; 29,5)
Группа контроля	17,38±1,94; 17,0 (16,38; 18,5)	22,8±2,55; 22,5 (22,0; 24,0)	28,52±2,25; 28,0 (27,38; 29,1)	17,9±2,2; 18,0 (16,88; 19,2)	23,02±2,45; 23,00 (21,75; 25,2)	28,8±2,4; 28,0* (27,0; 30,75)

Примечание: * – значимые межгрупповые различия: W=1413,5, p=0,016.

курсового применения Мексидола у пациентов с ПОУГ предположительно связано с его антигипоксическим действием, вызванным увеличением регионарной гемоперфузии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат) в комплексном лечении первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) оказывает ретинопротекторное действие (2 нед от начала лечения), вероятно, обусловленное изменениями скорости кровотока в глазной артерии и хориоидее, однако эффективность его применения в этом исследовании изучена на небольшой выборке и коротких сроках наблюдения. В связи с этим исследование продолжается для изучения длительности эффекта Мексидола® при повторных курсах применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Valtot F. Glaucoma and age-related macular degeneration intricacy. J. Fr. d'ophtalmologie. 2008; 31(6 Pt 2): 55-60.
2. Нестеров А.П. и др. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей. 3-е изд. Под ред. Егорова Е.А., Астахова Ю.С., Еричева В.П. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 456 с.
3. Алексеев В.Н. и соавт. Глаукома. Национальное руководство. 1-е изд. Под ред. Е.А. Егорова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 824 с.
4. Evans K. et al. The quality of life impact of peripheral versus central vision loss with a focus on glaucoma versus age-related macular degeneration. /Clin. Ophthalmol. 2009; 3: 433–445.
5. Ambati J. et al. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. Surv. Ophthalmol. 2003; 48(3): 257–93.
6. Chauhan B.C. et al. Canadian Glaucoma Study. Arch. Ophthalmol. 2008; 126(8): 1030.
7. Авдеев Р.В. и соавт. Клинико-эпидемиотогическое исследование факторов риска развития и прогрессирования глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2013. Т. 6. № 3. С. 9–16.
8. Авдеев Р.В. и соавт. Факторы риска, патогенные факторы развития и прогрессирования глаукомы по результатам многоцентрового исследования российского глаукомного общества. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2012. № 2. С. 57–69.
9. Дорофеев Д.А. Факторы риска прогрессирования глаукомы. Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2014. № 1–2. С. 29–35.
10. Wolfs R.C. et al. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960). 1998; 116(12): 1640–45.
11. Klein R. et al. The epidemiology of age-related macular degeneration. Am. J. Ophthalmol. 2004; 137(3): 486–95.
12. Wierzbowska J. et al. Risk factors in age-related macular degeneration and glaucoma-own observations. Klin. Oczna. 2008; 110(10–12): 370–74.
13. Guilliams T.G. Free radicals, fntioxidants and eye diseases. Not as incurable as we once thought. Stand. 1999; 116(12): 1640–45.
14. Leske M.C. et al. Risk factors for open-angle glaucoma. The Barbados Eye Study. Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960). 1995; 113(7): 918–24.
15. Seddon J.M., Cote J., Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960). 2003; 121(12): 1728–37.
16. Абышева Л.Д. и соавт. Оптимальные характеристики верхней границы офтальмотонуса у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы с точки зрения доказательной медицины. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2015. Т. 16. № 3. С. 111–123.
17. Абышева Л.Д. и соавт. Оптимальные характеристики верхней границы офтальмотонуса у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы с точки зрения доказательной медицины. Новости глаукомы. 2016. № 1. С. 61–71.
18. Абышева Л.Д. и соавт. Результаты многоцентрового исследования по изучению стоимости и «стоимости-эффективности» лечения пациентов с глаукомой. X съезд офтальмологов России. 2015. 34 с.
19. Абышева Л.Д. и соавт. Многоцентровое исследование по изучению показателей офтальмотонуса у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы на фоне проводимого лечения. Офтальмологические ведомости. 2015. Т. 8. № 1. С. 52–69.
20. Абышева Л.Д. и соавт. Многоцентровое исследование по изучению показателей офтальмотонуса у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы на фоне проводимого лечения. Новости глаукомы. 2016. № 1. С. 72–81.

21. Авдеев Р.В. и соавт. Клинико-математическая модель первичной открытоугольной глаукомы манифистирование и исходы. Новости глаукомы. 2015. № 1. С. 55–63.
22. Авдеев Р.В. и соавт. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2014. Т. 13. № 2. С. 60–69.
23. Авдеев Р.В. и соавт. Моделирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. Точка зрения. Восток–Запад. 2014. № 1. С. 94–95.
24. Авдеев Р.В. и соавт. Многоцентровое исследование по определению структурно-функционального статуса зрительного анализатора при одновременном наличии в глазу глаукомы и возрастной макулодистрофии с выявлением их корреляционных связей и степени взаимного влияния. Офтальмология Восточная Европа. 2013. № 4. С. 15–25.
25. Авдеев Р.В. и соавт. Оценка клинико-инструментальных данных исследования органа зрения у больных первичной открытоугольной глаукомой и макулодистрофией. Медицинский вестник Башкортостана. 2014. Т. 9. № 2. С. 24–28.
26. Авдеев Р.В. и соавт. Степень взаимного влияния и характеристики морфофункциональных взаимоотношений между первичной открытоугольной глаукомой и макулодистрофией. Офтальмологические ведомости. 2014. Т. 7. № 1. С. 19–27.
27. Авдеев Р.В. и соавт. Клиническое многоцентровое исследование эффективности синусотрабекулэктомии. Национальный журнал глаукома. 2013. № 2. С. 53–60.
28. Куроедов А.В. и соавт. Результаты изучения соотношения эффективности и стоимости затрат при применении местноӥ гипотензивноӥ терапии у пациентов с развитоӥ и далеко зашедшеӥ стадиями первичноӥ открытоугольноӥ глаукомы (многоцентровое исследование). Российский офтальмологический журнал. 2015. Т. 8. № 3. С. 10–22.
29. Куроедов А.В. и соавт. Эффективность и затраты на местную гипотензивную терапию у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в странах СНГ. Проблемы здоровья и экологии. 2015. Т. 43. № 1. С. 28–38.
30. Куроедов А.В. и соавт. Результаты изучения соотношения эффективности и стоимости затрат при применении местной гипотензивной терапии у пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями первичной открытоугольной глаукомы (многоцентровое исследование). Новости глаукомы. 2016. № 1. С. 123–132.
31. Куроедов А.В. и соавт. Медико-экономическое многоцентровое исследование эффективности и стоимости местной гипотензивной терапии для пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в странах СНГ. Офтальмология Восточная Европа. 2015. Т. 3. № 26. С. 35–51.
32. Куроедов А.В. и соавт. Показатели офтальмотонуса на фоне различных схем местной гипотензивной терапии у больных с первичной открытоугольной глаукомой (многоцентровое исследование). Проблемы здоровья и экологии. 2015. Т. 44. № 2. С. 23–32.
33. Куроедов А.В. и соавт. Уровни внутриглазного давления при различном местном гипотензивном лечении при первичной открытоугольной глаукоме (многоцентровое исследование). Офтальмология Восточная Европа. 2016. Т. 28. № 1. С. 27–42.
34. Куроедов А.В. и соавт. Первичная открытоугольная глаукома: в каком возрасте пациента и при какой длительности заболевания может наступить слепота. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2014. Т. 9. № 2. С. 74–84.
35. Онуфрийчук О.Н. и соавт. Морфофункциональные изменения макулярной области сетчатки при «сухой» форме возрастной макулодистрофии (обзор). РМЖ «Клиническая офтальмология». 2013. Т. 14. № 3. С. 123–130.
36. Абышева Л.Д. и соавт. Влияние местной гипотензивной терапии глаукомы на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза». РМЖ «Клиническая офтальмология». 2017. № 2. С. 74–82.
37. Avdeev R.V. et al. A model of primary open-angle glaucoma: manifestations and outcomes. Klin. Med. (Mosk). 2014; 92(12): 64–72.
38. Абышева Л.Д. и соавт. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Национальный журнал глаукома. 2016. Т. 15. № 2. С. 19–34.
39. Авдеев Р.В. и соавт. Структурно-функциональные диагностические критерии в оценке вероятности наличия подозрения на глаукому и начальной стадии глаукомы. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2017. Т. 17. № 1. С. 105–117.
40. Куроедов А.В. и соавт. Тактика ведения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой на практике: варианты медикаментозного, лазерного и хирургического лечения. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2016. Т. 15. № 1. С. 170–185.

41. Куроедов А.В. и соавт. Предполагаемый возраст пациентов и период болезни для проведения интенсивных лечебно-профилактических манипуляций при первичной глаукоме. Офтальмология Восточная Европа. 2014. Т. 3. № 22. С. 60–71.
42. Экгардт В.Ф., Дорофеев Д.А. Возможности стартовой терапии простой и псевдоэксфолиативной открытоугольной глаукомы аналогами простагландинов при продвинутых стадиях заболевания. Национальный журнал глаукома. 2017. Т. 16. № 1. С. 28–37.
43. Малюгин Б.Э., Морозова Т.А., Фомина О.В. Стандартизация клинических исследований остроты зрения после имплантации мультифокальной интраокулярной линзы. Современные технологии в офтальмологии. 2015. № 3. С. 169.
44. Малюгин Б.Э., Морозова Т.А., Фомина О.В. Исследование остроты зрения у пациентов после имплантации мультифокальной интраокулярной линзы. Современные технологии в офтальмологии. 2015. № 4. С. 163.
45. Лоскутов И.А. и соавт. Клиническая эффективность лютеинсодержащих препаратов при лечении пациентов с сочетанной патологией: первичной открытоугольной глаукомой и сухой формой возрастной макулярной дегенерацией. Медицина. 2017. № 2. С. 14–28.

МЕСТО ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В НЕЙРОПРОТЕКТОРНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ

Т.А. ЧЕХОВА, Н.С. АРБЕНЬЕВА, В.И. БРАТКО
ФГАУ «МНТК „Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова»
Минздрава России, Новосибирский филиал

Цель исследования – оценить клинико-функциональные результаты селективной лазерной трабекулопластики (СЛТ) в сочетании с нейропротекторным лечением и последующим амбулаторным приемом препарата Мексидол® у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

Материалы и методы: группу наблюдения составили 98 пациентов среднего возраста 65,2±8,2 года (всего 130 глаз, пораженных ПОУГ) с начальной и развитой стадией глаукомы. Пациенты I группы (65 глаз) получали СЛТ и через месяц курс нейропротекторной терапии с последующим таблетированным приемом препарата Мексидол® (по 2 таб. 2 раза в день в течение 3 мес), пациентам II группы (65 глаз) проводилась СЛТ без последующей терапии. Срок наблюдения составил 12 мес.

Результаты. При проведении СЛТ и нейропротекторного лечения осложнений не наблюдалось. Пациенты обеих групп наблюдения достигли компенсации внутриглазного давления (ВГД), средние его показатели составили 18,1±0,86 мм рт.ст. Также в обеих группах наблюдалось повышение остроты зрения, снижение количества абсолютных и относительных скотом, которое было более выраженным у пациентов в I группе. В течение всего периода наблюдения состояние зрительных функций оставалось стабильным у большинства пациентов: у 91% пациентов в I группе и 82% – во II группе.

Заключение. Включение в комплекс нейропротективного лечения в сочетании с СЛТ и последующим амбулаторным приемом препарата Мексидол® способствует сохранению зрительных функций у пациентов с ПОУГ. СЛТ служит эффективным неинвазивным методом достижения целевого ВГД у пациентов с начальной и развитой стадией ПОУГ. Курсы лечения необходимо повторять 2 раза в год.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, селективная лазерная трабекулопластика, нейропротектороное лечение, Мексидол®.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных проблеме первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), эта тема остается крайне актуальной и в настоящее время. Распространенность ПОУГ в возрасте до 60 лет составляет 0,88 на 1000 населения, а в возрасте 71 года и старше достигает 17,4 на 1000. ПОУГ остается одной из главных причин неизлечимой слепоты, несмотря на успехи, достигнутые в медикаментозном, хирургическом и лазерном лечении.

В лечении больных ПОУГ существуют 2 направления:

- достижение целевого внутриглазного давления (ВГД) медикаментозным, лазерным либо хирургическим путем или их комбинацией;
- нейропротекция, нацеленная на коррекцию гемоциркуляторных и метаболических нарушений, имеющих место при ПОУГ.

Очевидно, что эффективное нейропротективное лечение и сохранение зрительных функций возможно только на фоне достижения целевого ВГД [9]. Поэтому контроль ВГД – ведущий фактор успеха в лечении и предотвращении дальнейшего развития глаукомы, на который мы можем воздействовать разными путями. Однако даже при достижении целевого ВГД в определенном проценте случаев происходит прогрессирование глаукомы.

В связи с этим в настоящее время лечение ПОУГ не ограничивается только контролем

повышенного ВГД. Дополнительные стратегии с применением нейропротекторов и антиоксидантов могут улучшить структурные и функциональные результаты лечения.

Нейропротекция подразумевает защиту зрительного нерва от повреждающего действия разных факторов, в первую очередь от ишемии. Ишемия и связанная с ней гипоксия служат основными причинами изменений, приводящих к развитию глаукомной оптической нейропатии. На течение глаукомной оптической нейропатии могут влиять все уровни нарушения гемодинамики, включая центральную, регионарную и органно-тканевую (микроциркуляторную). Основными сосудистыми факторами риска ПОУГ чаще всего являются вазоспастический синдром, сосудистая дисрегуляция, системная гипотензия, нарушение ауторегуляции, изменения реологических свойств крови.

Нейропротекция может быть определена как терапевтический подход, нацеленный на непосредственное предотвращение при существенном снижении повреждения нейронов.

Исследования последних лет выявили новые факторы, влияющие на прогрессирование глаукомной оптической нейропатии. Медиаторами патологического процесса, выделяющимися при гибели нейрона, выступают такие биохимические агенты, как цитотоксические аминоациды (глутамат), свободные радикалы и высокие уровни калия. В результате этого запускается так называемая следовая реакция на близость поврежденных нейронов. Согласно этой точке зрения, поврежденные волокна действуют как источник токсических медиаторов, которые путем значительного повышения токсичности межклеточного пространства вызывают вторичную дегенерацию близко расположенных нервных клеток, избежавших первичного повреждения. В этих условиях жизнеспособные нейроны более чувствительны к токсическим воздействиям. Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что одно из важнейших направлений нейропротекции – снижение уровня цитотоксичности в межклеточном пространстве, окружающем нейроны, нейтрализация токсических веществ или снижение чувствительности к ним. Этим требованиям отвечают пептидные биорегуляторы и антиоксиданты.

В последние годы глаукома рассматривается как патология со структурно-функциональным повреждением всех нейронов сетчатки. В связи с этим появился термин «глаукомная ретинопатия» – функциональное расстройство, сопровождающее изменения в сетчатке (изменения наружных слоев сетчатки, гибель ганглиозных клеток сетчатки) при глаукоме. Соответственно становится очевидной необходимость не только нейропротекции, но и ретинопротекции при глаукоме, т.е. комплекса мероприятий, направленных на уменьшение явлений дистрофии и поврежденных клеток сетчатки и сохранение целостности структур ее неизмененных элементов на фоне глаукомного процесса.

В настоящее время не подвергается сомнению роль свободно-радикального окисления в развитии возраст-ассоциированной патологии глаз. Важнейшим патогенетическим звеном развития глаукомной оптической нейропатии считается оксидативный стресс. Это проявляется как снижением общего антиоксидантного потенциала, так и изменением концентрации ряда метаболитов влаги передней камеры, уменьшением уровня аскорбиновой кислоты, повышением активности фермента глутатионпероксидазы. Важными компонентами защиты тканей от окислительного стресса служат антиоксидантные ферменты, активность которых генетически детерминирована.

Значимым аспектом вторичной нейропротекции является антиоксидантная терапия. К антиоксидантным внутриклеточным ферментам относятся супероксиддисмутаза, осуществляющая инактивацию супероксидного радикала, каталаза, разлагающая пероксид водорода, а также и ферменты системы глутатиона (глутатионредуктаза, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза), устраняющие перекисное окисление липидов мембран. Однако в критических уровнях гипоксии эндогенная антиоксидантная система несостоятельна, и требуется введение антиоксидантов извне.

Проявления глаукомной оптической нейропатии возникают уже на начальной стадии глаукомы. Мы хотели бы поделиться нашим опытом комбинированного лечения пациентов с ПОУГ, который заключается в сочетании селективной лазерной трабекулопластики (СЛТ) как гипотензивной стратегии с введением комплекса лекарственных препаратов в регион микроциркуляции в качестве нейропротекторной терапии с последующим амбулаторным приемом препарата Мексидол®.

СЛТ в течение последних 10 лет служит наиболее распространенным методом лазерного лечения ПОУГ. К существенным преимуществам СЛТ относятся доказанная безопасность, отсутствие интра- и послеоперационных осложнений, воспалительной реакции со стороны переднего отрезка глаза, быстрота, низкая затратность.

Параметры лазера, применяемого при СЛТ, подобраны так, что при выполнении процедуры не происходит коагулирующего разрушения структуры трабекулярной сети или непигментированных клеток и обеспечивается селективное воздействие на пигментированные клетки трабекул. Оптимальными условиями для проведения СЛТ являются ПОУГ в начальной и развитой

стадии с субкомпенсированными цифрами ВГД. При благоприятных исходных условиях и хорошем гипотензивном результате пациент обходится без дополнительной гипотензивной терапии.

Цель нашего исследования – оценить клинико-функциональные результаты СЛТ в сочетании с нейропротекторным лечением и последующим амбулаторным приемом препарата Мексидол® у пациентов с ПОУГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Группу наблюдения составили 98 пациентов (37 мужчин и 61 женщина, всего 130 глаз, пораженных ПОУГ) с начальной и развитой стадией глаукомы и 2–3-й степенью пигментации структур угла передней камеры (УПК). Возраст больных варьировал от 42 до 87 лет, средний возраст был равен 65,2±8,2 года. Наблюдение длилось 12 мес. Уровень ВГД (по Маклакову) до операции составил от 22 до 28 мм. рт.ст. (средний уровень – 25,2±1,3).

Все пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по стадиям глаукомы, возрасту, исходным цифрам ВГД и зрительным функциям. Больные I группы (65 глаз) получали через 1 мес после СЛТ курс нейропротектороного лечения, включавший Мексидол® в составе субмастоидальных блокад, с последующим таблетированным приемом этого же препарата. Пациенты II группы (65 глаз) после СЛТ не получали нейропротекторную терапию.

Всем пациентам до и после лечения проводили стандартное офтальмологическое обследование, а также компьютерную периметрию и оптическую когерентную томографию (ОКТ). Компьютерную периметрию выполняли по программе 30-2 на периметре Humphrey фирмы Carl Zeiss Meditec inc (Германия); параметры диска зрительного нерва оценивались на ретинальном томографе Cirrus 5000 фирмы Carl Zeiss Meditec inc.

Всем пациентам осуществлялась СЛТ по стандартной методике: 50–75 лазерных аппликаций выполняли на протяжении 180° в нижней зоне УПК на аппарате Selecta Duet фирмы Lumenis (Австралия). Использовались стандартные заданные параметры: длина волны – 532 нм, размер пятна – 400 мкм, длительность импульса – 3 мс. Мощность излучения варьировала от 1,1 до 1,6 мДж. Выбор энергии проводился индивидуально с учетом появления микрокавитационных пузырьков.

В послеоперационном периоде назначались однократные инстилляции противовоспалительных капель Броксинак (МНН – бромфенак) в течение 5 дней. Лазерное вмешательство все пациенты перенесли без осложнений.

В качестве нейропротекторной терапии с 2001 г. в нашей клинике используется комплексный способ лечения с использованием лимфотропных и эфферентных технологий [15]. Регионарная лимфотропная медикаментозная терапия осуществлялась посредством субмастоидальных инъекций (СМИ).

Мы использовали в качестве комплексной лекарственной смеси оптимально подобранный состав, включающий пептидный биорегулятор Кортексин (5 мг), лимфостимулятор лидокаин (100 мг), а также Мексидол® (200 мг). Наряду со СМИ применялись внутримышечные инъекции Мексидола® (200 мг № 10) и Глиатилина (250 мг № 10); магнитотерапия (№ 10), электростимуляция зрительного нерва (№ 10). Далее Мексидол® назначался в таблетках по 250 мг 2 раза в день в течение 3 мес.

Посредством лимфотропной терапии были обеспечены длительная регионарная экспозиция и высокая концентрация указанных лекарственных препаратов, минимальная медикаментозная системная нагрузка, улучшение микроциркуляции, лимфоциркуляции, лимфодренажа региона. Это, в свою очередь, привело к улучшению трофики глаза, быстрой элиминации продуктов метаболизма и цитолиза и снижению выраженности аутотоксикоза.

Мексидол® относится к фармакологической группе средств, воздействующих на нервную систему. Он характеризуется антиоксидантным, антигипоксическим, мембраностабилизирующим, ноотропным, анксиолитическим свойствами.

По химической структуре Мексидол® является солью янтарной кислоты и имеет сходство с пиридоксином (витамином B_6). Такая структура облегчает проникновение препарата в клетку. При применении Мексидола® восстанавливается функционирование цикла Кребса и энергосинтезирующая функция митохондрий, активируется синтез белка и нуклеиновых кислот. Препарат окисляется по энергетически выгодному сукцинатоксидазному пути, благодаря чему поддерживается высокий уровень макроэргов. Высокая липофильность Мексидола® обеспечивает его селективное защитное действие именно в области биологических мембран. Оказывая влияние на ее физико-химические свойства, Мексидол® увеличивает пластичность мембран, восстанавливает деятельность ионных каналов. Препарат модулирует рецепторные комплексы мембран, в частности бензодиазепиновый, ГАМК, ацетилхолиновый комплексы, усиливает их способность к связыванию.

С одной стороны, Мексидол® уменьшает эффекты десенситизации синапсов и улучшает синаптическую передачу, с другой стороны, он способен увеличивать длительность открытого состояния хлорного канала, что повышает резистентность к нейрональному возбуждению.

Таким образом, восстанавливается интегративная функция головного мозга и реализуется механизм обратной связи.

Мексидол® эффективно стабилизирует биомембраны не только нейронов, но и клеток крови. Под его влиянием подавляется агрегация и адгезия тромбоцитов и лейкоцитов, повышается пластичность эритроцитов, улучшаются реологические свойства крови, что способствует устранению церебральной циркулярной гипоксии.

Фармакологические свойства Мексидола® обусловлены активностью входящего в его состав этилметилгидроксипиридина сукцината, который замедляет процессы перекисного окисления мембранных липидов в клетках. На фоне применения препарата повышается активность антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы, повышаются показатели соотношения белков и липидов, снижаются показатели вязкости клеточных мембран. Мексидол® регулирует и нормализует показатели активности мембраносвязанных ферментов ацетилхолинэстеразы, аденилатциклазы и фосфодиэстеразы. В результате нормализуются процессы транспорта нейромедиаторов, улучшаются показатели синаптической передачи нейромедиатров, поддерживаются нормальные показатели структурно-функциональной организации биологических мембран. Все это способствует улучшению течения метаболических процессов в головном мозге, микроциркуляции и реологических параметров крови, нормализации кровоснабжения головного мозга, сохранению ганглиозных клеток сетчатки, повышению функциональной активности сетчатки и зрительного нерва.

При двустороннем патологическом процессе весь объем комплексной лекарственной смеси мы делили на 2 половины, инъекции выполняли с обеих сторон. При выполнении СМИ больной находился в положении лежа на спине, пальпаторно определялась вершина сосцевидного отростка, введение иглы на глубину 0,3–0,5 см выполнялось с отступлением в 1 см ниже и латерально. После обязательного проведения аспирационной пробы осуществлялось введение комплексной лекарственной смеси.

Статистическая обработка результатов исследования включала подсчет среднего арифметического значения и стандартного отклонения арифметического значения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении СЛТ и нейропротекторного лечения осложнений отмечено не было. Пациенты обеих групп наблюдения достигли компенсации ВГД: через 12 мес его показатели варьировали от 20 до 16 мм рт.ст. (средний показатель – 18,1±0,86 мм рт.ст.). По результатам гониоскопии каких-либо изменений структур УПК выявлено не было.

В течение всего периода наблюдения состояние зрительных функций оставалось стабильным у большинства пациентов: в 91% случаев у пациентов I группы и в 82% у больных II группы.

Сравнительные показатели остроты зрения, индексы MD (среднего отклонения) и PSD (стандартного отклонения паттерна или вариабельность дефектов) до и после лечения в обеих группах исследования приведены в *табл.*

По данным компьютерной периметрии количество абсолютных скотом в I группе уменьшилось в 32 глазах (49%), число относительных скотом 1-го и 2-го уровня – в 56 глазах (86%). Во II группе аналогичные показатели составили 23 (35%) и 36 глазах (55%).

По данным ОКТ мы оценивали RNFL (среднюю толщину слоя нервных волокон) и GCL +

Таблица. Сравнительные показатели остроты зрения, индексы MD и PSD до и после лечения в группах исследования

ПОКАЗАТЕЛЬ	ОСНОВНАЯ ГРУППА (СЛТ + НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ, ВКЛЮЧАЯ МЕКСИДОЛ®)		КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА (СЛТ БЕЗ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ)	
	ДО ЛЕЧЕНИЯ	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ	ДО ЛЕЧЕНИЯ	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ
Острота зрения	0,76±0,02	0,92±0,02	0,77±0,02	0,79±0,02
Индекс MD (среднее отклонение), dB*	7,15±3,22	6,36±3,22	6,75±3,22	6,53±3,22
PSD (стандартное отклонение паттерна или вариабельность дефектов), dB*	3,39±2,09	3,17±2,09	3,33±2,09	3,27±2,09

*По данным компьютерной периметрии.

IPL (среднюю толщину слоя ганглиозных клеток). В I группе до лечения RNFL был равен 72,62±0,01 мкм, после лечения – 72,83±0,01 мкм. У пациентов II группы соответствующие величины составили 72,65±0,01 и 72,71±0,01 мкм.

Показатели GCL +I PL у пациентов I группы до лечения были 71,26±0,01 мкм, после лечения – 71,56±0,01 мкм. Во II группе аналогичные показатели составили 71,32±0,01 и 71,39±0,01 мкм.

Стабилизация зрительных функций, данных периметрии, тонометрии, ОКТ зрительного нерва продемонстрировали благоприятное течение глаукоматозного процесса у пациентов обеих групп исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Продолжительное, последовательное использование препарата с мультифакториальным механизмом действия, каковым является Мексидол®, в виде СМИ, внутримышечных инъекций и таблетированных форм позволяет добиться стабилизации, а во многих случаях и улучшения зрительных функций у пациентов с ПОУГ.
2. СЛТ служит эффективным неинвазивным методом достижения целевого ВГД у пациентов с начальной и развитой стадиями ПОУГ.
3. Включение в комплексное лечение больных ПОУГ Мексидола® в виде инъекций, с последующим переходом на таблетированную форму – важное звено в реабилитации, сохранении зрительных функций пациентов.
4. Методика введения комплекса высокоэффективных лекарственных препаратов антиоксидантного, нейропротекторного действия в регион микроциркуляции, разработанная в нашей клинике, может рассматриваться как перспективное направление нейропротекции при глаукоме.
5. Сочетанное лечение пациентов с ПОУГ способствует сохранению зрительных функций, созданию оптимального качества жизни.
6. Курсы нейропротекторного лечения в виде перорального приема Мексидола® по 250 мг 2 раза в день в течение 3 мес целесообразно повторять 2 раза в год.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азнабаев Б.М., Загидуллина А.Ш., Александров А.А., Исмагилова Г.Р., Саттарова Р.Р. Особенности микроциркуляции и морфометрии диска зрительного нерва у больных глаукомой нормального давления. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017. № 1. С. 17–21.
2. Алексеев В.Н., Газизова И.Р. Признаки дегенеративных изменений зрительного тракта у больных первичной открытоугодьной глаукомой. Ерошевские чтения. 2012. С. 133–135.
3. Басинский С.Н., Басинский А.С. Эффективность комплексной терапии больных первичной нестабилизированной открытоугольной глаукомой с «нормализованным» офтальмотонусом. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2005. № 6. С. 62–64.
4. Борисова В.А. Клиническая эффективность препарата Мексидол в терапии цереброваскулярной патологии. Методические рекомендации. Москва, 2005. С. 1–10.
5. Брежнев А.Ю., Иванов В.П., Баранов В.И., Полоников А.В., Бушуева О.Ю. Роль генов антиоксидантной защиты в развитии псевдоэксфолиативной глаукомы. Глаукома. 2015. № 2. С. 38–44.
6. Джумова А.А., Фролов М.А. Влияние комбинированной нейропротекторной терапии глаукомной оптической нейропатии на функциональные характеристики зрительного анализатора у больных первичной открытоугольной глаукомой. Глаукома. 2012. № 2. С. 53–57.
7. Дроздова Т.В., Фитьмова О.А., Фитьмова А.А. Роль Мексидола в терапии умеренных когнитивных расстройств в рамках проявления хронической недостаточности мозгового кровообращения. Фарматека. 2012. № 14. С. 97–103.
8. Захарова И.А., Авдеев Р.В., Приставка В.А., Сурнин С.Н. Влияние препаратов нейромедиаторного действия на течение глаукомного процесса. Национальный журнал глаукома. 2014. № 4. С. 40–47.
9. Еричев В.П., Егоров Е.А. О патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. Вестник офтальмологии. 2014. № 6. С. 98–104.
10. Коротков А.Г. Применение препарата «Мексидол» в комплексном лечении больных фармакорезистентной парциальной эпилепсией. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Прил. 1. С. 34–36.
11. Кочеткова Ю.А., Соколовская Т.В., Дога А.В. и соавт. Методы лазерной активации трабекулы в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой. Практическая медицина. 2013. № 1–3. С. 30–33.
12. Курышева Н.И., Рыжков П.К., Топольник Е.В., Капкова С.Г. Состояние эндотелия роговицы после селективной лазерной трабекулопластики. Глаукома. 2012. № 2. С. 36–41.

13. Малишевская Т.Н., Долгова И.Г. Сравнительный анализ эффективности различных методов терапии больных первичной стибилизированной глаукомой в далеко зашедшей стадии. Глаукома. 2016. № 2. С. 84–92.
14. Петрова А.А. Преимущества применения мексидола для лечения симптоматической эпилепсии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Прил. 1. С. 41–45.
15. Смагин А.А., Морозов В.В., Братко В.И. и соавт. Возможности регионарной лимфотропной терапии в офтальмологии. Очерки по клинической лимфологии. Под общ. ред. Ю.И. Бородина. Новосибирск, 2001. С. 95–109.
16. 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. С. 33–36.
17. Соколовская Т.В., Дога А.В., Магарамов Д.А., Кочеткова Ю.А. Лазерная активация трабекулы в лечении первичной открытоугольной глаукомы. Офтальмохирургия, 2015, №1. С. 27–31.
18. Черных В.В. Влияние комплексной консервативной терапии на иммунобиохимические показатели в слезной жидкости у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Глаукома, 2005, № 4. – С. 20.
19. Черных В.В., Братко В.И., Лысиков А.Г., Трунов А.Н. Влияние эфферентных и лимфотропных технологий на течение патологического процесса при диабетической ретинопатии. Офтальмохирургия, 2008. № 3. С. 4–7.
20. Черных В.В., Шваюк А.П., Горбенко О.М., Сафронов И.Д., Чехова Т.А., Трунов А.Н., Трунова Л.А. Особенности патогенеза начальной и развитой стадии первичной открытоугольной глаукомы. Аллергология и иммунология. 2006. Т. 7. № 1. С. 28–31.
21. Черных В.В., Ходжаев Н.С., Тахчиди Е.Х., Горбенко О.М., Шваюк А.П., Обухова О.О., Трунов А.Н. Особенности патогенеза начальной стадии первичной открытоугольной глаукомы, значимость иммуновоспалительного процесса. Офтальмохирургия. 2011. № 2. С. 50–53.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ С АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Ю.О. ЮРИНА, В.П. БИБЛАЕВ
ФГБУЗ «Клиническая больница № 172 Федерального медико-биологического агентства», г. Димитровград, Ульяновская обл.

Цель исследования – сравнительная характеристика использования препаратов Мексидол® и Эмоксипин в офтальмологии и оценка эффекта вмешательства с помощью количественных показателей, принятых в доказательной медицине.

Материал и методы. Работа выполнялась в течение 4 мес. Общее количество пациентов, у которых оценивались показатели зрительной функции до и после лечения, составило 40 человек: 20 из них в рамках комплексного лечения получали Мексидол® внутривенно (I группа лечения), 20 – Эмоксипин субконъюнктивально (II группа, контроль). В качестве неблагоприятных исходов вмешательства были взяты случаи ухудшения зрения у пациентов вследствие лечения (сужение полей зрения) или отсутствие положительной динамики.

Результаты. В группе пациентов, получавших Мексидол®, отмечалось снижение числа неблагоприятных исходов в процентном соотношении. Отношение шансов – 0,46 (0,11 до 1,94 при доверительном интервале 95%) – показало, что риск возникновения неблагоприятного исхода при лечении Мексидолом® ниже, чем при лечении Эмоксипином, но в целом разница между полученными результатами по группам была статистически незначима.

Заключение. Количественная оценка эффекта медицинского вмешательства подтвердила клиническую эффективность антиоксидантной фармакотерапии открытоугольной глаукомы для предотвращения неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: открытоугольная глаукома, поле зрения, Эмоксипин, Мексидол®.

Глаукома – одно из основных заболеваний дегенеративно-дистрофического характера, которое приводит к частичной или полной слепоте в результате атрофии зрительного нерва. Глаукомная оптическая нейропатия обусловлена действием различных факторов, приводящих к апоптозу ганглиозных клеток сетчатки: сдавлением аксонов зрительного нерва в отверстиях решетчатой пластинки, смещенной кзади вследствие повышенного внутриглазного давления, нарушением кровоснабжения зрительного нерва, образованием избытка свободных радикалов вследствие ишемии и усилением перекисного окисления липидов.

При лечении этого заболевания требуется не только фармакотерапия, направленная на контроль внутриглазного давления (ВГД), но и препараты, способствующие антиоксидантной защите клеток и улучшению их метаболической функции. Такими средствами являются Мексидол® и Эмоксипин: в показаниях к применению у каждого из них есть глаукома, препараты более 10 лет используются в офтальмологии. Однако сравнительных испытаний по оценке применения этих препаратов и не проводилось. Нам показалось интересным выполнить такую работу.

Целью нашего исследования была сравнительная характеристика использования препаратов Мексидол® (МНН – этилметилгидроксипиридина сукцинат) и Эмоксипин (метилэтилпиридинол) в офтальмологии и оценка результатов медикаментозного вмешательства с помощью количественных показателей, принятых в доказательной медицине.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнялась 4 мес. Общее количество пациентов, у которых оценивались показатели зрительной функции до и после лечения, составило 40 человек: 20 – в группе Мексидола® (I группа лечения), 20 – в группе Эмоксипина (II группа, контроль). В качестве неблагоприятных исходов вмешательства были взяты случаи

ухудшения зрения у пациентов вследствие лечения (сужение полей зрения) или отсутствие положительной динамики. Пациенты отбирались случайным образом, на основании критериев включения, к которым относились открытоугольная глаукома, возраст старше 55 лет с частично или полностью сохраненной зрительной функцией одного или обоих глаз.

После предварительной периметрии с помощью периметра Форстера больные были разделены на 2 группы. В группе лечения (I) всем пациентам вводился Мексидол® по 4 мл внутривенно. В группе контроля все пациенты получали Эмоксипин по 0,5 мл субконъюнктивально. Инъекции делались ежедневно в течение 10 дней, после этого повторно проводилась периметрия. Дизайн исследования представлен на *рис*.

Клиническая характеристика пациентов по возрасту, в зависимости от стадии развития глаукомы, коморбидного фона по группам была однородной (*табл. 1*).

Помимо цитопротекторов с антиоксидантной активностью, участники исследования получали глазные капли: метилэтилпиридинол и тимолол в группе Мексидола®, таурин и тимолол в группе Эмоксипина. Также в обоих группах назначались тиамин (витамин B_1) и пиридоксин (витамин B_6) подкожно с чередованием по 5 инъекций, пирацетам (400 мг) по 1 таб. в сутки утром курсом 10 дней.

Количественная оценка эффективности вмешательства проводилась с помощью следующих ключевых показателей:

- частоты исходов в группе контроля (ЧИК);
- частоты исходов в группе лечения (ЧИЛ);
- снижения относительного риска вмешательства (СОР);
- снижения абсолютного риска (САР);
- отношения шансов (ОШ);
- числа больных, которых нужно лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный эффект (ЧБНЛ).

При представлении результатов оценки вмешательств рассчитывались показатели, рекомендованные редакторами журналов Evidence-Based Medicine и ACP Journal Club, принятые в доказательной медицине. При определении эффекта вмешательств использовались статистические программы Review Manager, которые позволяли

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, участвовавших в исследовании

ПОКАЗАТЕЛЬ	ГРУППА МЕКСИДОЛА® (N=20)	ГРУППА ЭМОКСИПИНА (N=20)
Пол: м/ж	5/15	5/15
Возраст: годы M±SD (min–max)	70,5±12,5 (58–83)	70,5±11,5 (59–82)
Стадия открытоугольной глаукомы, n – количество глаз (%)		
Ia	4 (10)	4 (10)
IIa	22 (55)	22 (55)
IIb	2 (5)	2 (5)
IIIa	7 (17,5)	6 (15)
IIIb	1 (2,5)	2 (5)
IVb	2 (5)	2 (5)
IVc	2 (5)	2 (5)
Другие офтальмологические заболевания, n		
Артифакия, n (количество глаз)	7	9
Возрастная катаракта, n (количество глаз)	18	16
Коморбидный фон		
Сахарный диабет, диабетическая ретинопатия	3	2

Примечания: M – медиана; SD – стандартное отклонение. Во всех случаях p >0,05.

вычислять взвешенные (относительно размера включенного в анализ исследования) величины относительных показателей и их доверительные интервалы. Статистическая значимость различий для проверки гипотезы о связи двух качественных признаков в группах обследуемых рассчитывалась непараметрическими методами критерия χ^2 (хи-квадрата).

Рис. Дизайн исследования

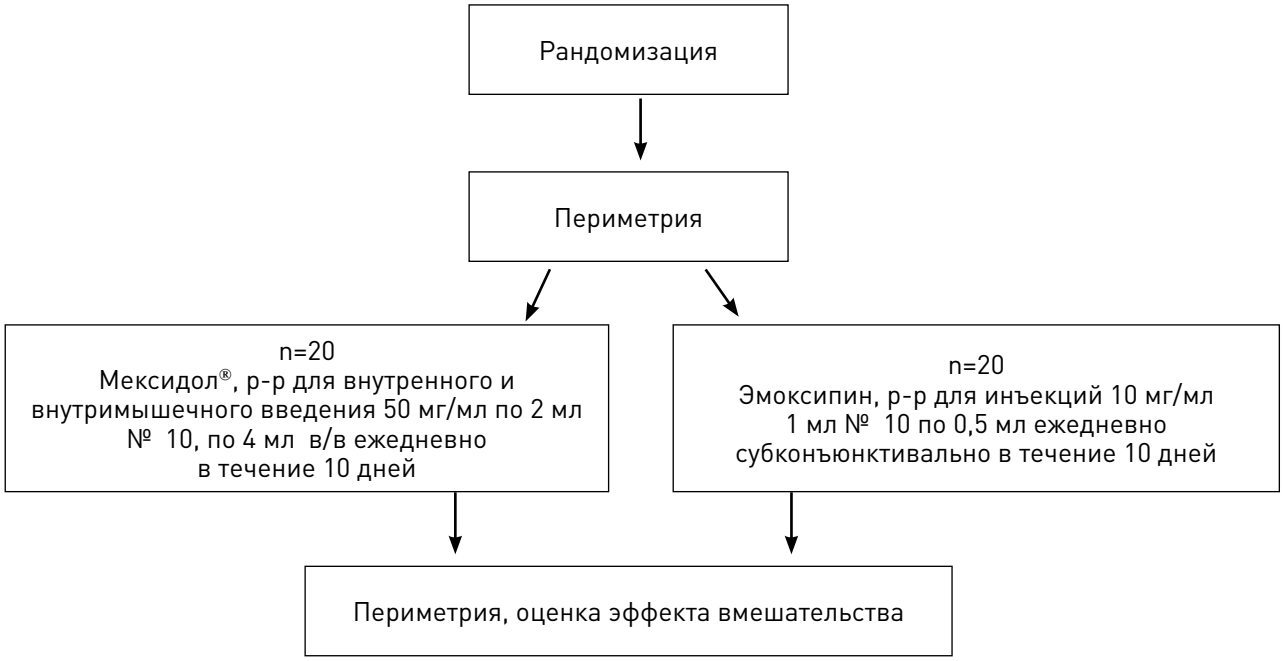


Таблица 2. Таблица сопряженности

ГРУППА	ИЗУЧАЕМЫЙ ЭФФЕКТ (ИСХОД)		
	ЕСТЬ	НЕТ	ВСЕГО
Изучаемая (I)	A	B	A+B
Контрольная (II)	C	D	C+D
ИТОГО	A+C	B+D	A+B+C+D

Таблица 3. Распределение клинических исходов в группах

ГРУППЫ	ИЗУЧАЕМЫЙ ЭФФЕКТ (ИСХОД): СЛУЧАИ СУЖЕНИЯ ПОЛЕЙ ЗРЕНИЯ (УХУДШЕНИЕ ЗРИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ИЛИ БЕЗ ДИНАМИКИ) ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ		
	ЕСТЬ	НЕТ	ВСЕГО
Группа I (Мексидол®)	4	16	20
Группа II (Эмоксипин)	7	13	20
ИТОГО	11	29	40

Таблица 4. Ключевые показатели эффективности фармакотерапии в группах исследования

ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ	ПОКАЗАТЕЛИ							
	ЧИЛ (I), %	ЧИК (II), %	СОР, 95% ДИ	САР, 95% ДИ	ЧБНЛ, 95% ДИ	ОШ, 95% ДИ	X^2	P
Группа I (Мексидол®) и группа II (Эмоксипин), через 10 дней лечения	20,0 (8,07–41,6)	35,0 (18,1–56,7)	0,43 (0,35–1,14)	0,15 (0,12–0,40)	7 (3–8)	0,46 (0,11–1,94)	0,5	=0,48

Примечания: ЧИЛ – частота исходов в группе лечения (Мексидол®); ЧИК – частота исходов в контрольной группе (Эмоксипин); СОР – снижение относительного риска; САР – снижение абсолютного риска; ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного пациента; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

В ходе исследования составлялась таблица, в которой приводились возможные исходы, результаты относительно эффективности лечебного воздействия (*табл. 2*).

Затем рассчитывались ключевые показатели:

ЧИЛ – частота исходов в группе лечения: A/(A+B).

ЧИК – частота исходов в контрольной группе: C/(C+D).

СОР (снижение относительного риска) – относительное уменьшение частоты неблагоприятных исходов в группе лечения по сравнению с контрольной группой: (ЧИЛ – ЧИК)/ЧИК.

САР (снижение абсолютного риска) – абсолютная арифметическая разница в частоте неблагоприятных исходов между группами лечения и контроля: ЧИЛ–ЧИК (4).

ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного пациента: 1/САР. Приводится вместе с 95% доверительным интервалом. Низкое значение ЧБНЛ (приближающееся к 1) означает, что благоприятный исход наблюдается почти у каждого больного, получающего лечение.

Отношение шансов (ОШ) – показатель, отражающий, во сколько раз вероятность неблагоприятного исхода в исследуемой группе выше (или ниже), чем в контрольной: (A/B)/(C/D). Значения ОШ 0–1 соответствуют снижению риска (оцениваемое лекарственное средство эффективнее общепринятого стандарта или плацебо); >1 –увеличению риска (оцениваемое лекарственное средство менее эффективно, чем общепринятый стандарт или плацебо); ОШ=1 означает отсутствие эффекта.

Исходы вмешательства оценивались следующим образом:

- благоприятный исход – расширение поля зрения отмечалось на одном (если второй глаз слепой или без динамики или на втором глазу отрицательная динамика в градусах сужения поля зрения, но в сумме преобладает положительный результат) или обоих глазах;
- неблагоприятный исход – отсутствие изменения полей зрения на обоих глазах, сужение полей зрения на обоих глазах или же сужение полей зрения на одном глазу, при котором в сумме с показателями по другому глазу получался отрицательный результат.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение клинических исходов вмешательства представлены в *табл. 3*.

Ключевые показатели эффективности фармакотерапии, полученные в исследовании, представлены в *табл. 4*.

Как видно из приведенных таблиц, в группе пациентов, получавших Мексидол®, отмечалось снижение числа неблагоприятных исходов в процентном соотношении. Отношение шансов – 0,46 (0,11 до 1,94 при доверительном интервале 95%) – показывает, что риск возникновения неблагоприятного исхода при лечении Мексидолом® ниже, чем при лечении Эмоксипином, но в целом разница в целом между полученными результатами по группам была статистически незначима ($p > 0,05$ ($p=0,48$), $\chi^2=0,5$) (см. *табл. 3*). Возможно, причиной отсутствия статистически значимых различий между группами была маленькая выборка пациентов для проведения исследования, но в условиях офтальмологического отделения на 20 коек достаточно сложно подобрать большее количество пациентов с однородными клиническими характеристиками.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Количественная оценка эффекта медицинского вмешательства подтвердила клиническую эффективность антиоксидантной фармакотерапии открытоугольной глаукомы для предотвращения неблагоприятных исходов (сужения полей зрения или отсутствия динамики зрительной функции в результате лечения): ЧБНЛ=7, ОШ=0,46.
2. Сравнительная характеристика эффекта вмешательства при применении Мексидола® и Эмоксипина показала одинаковую эффективность обоих препаратов в лечении дегенеративно-дистрофических изменений при глаукоме, а также отсутствие преимущества внутривенного или субконъюнктивального введения лекарственного средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Кукес В.Г., Лепахин В.К., Петров В.И. Клиническая фармакология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 976 с.
2. Воробьев П.А. Клинико-экономический анализ. Изд. 3-е. М.: Ньюдиамед, 2008. 778 с.
3. Герасимов В.Б., Хохлов А.Л., Карпов О.И. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология – практика приемлемых решений. М.: Медицина, 2005. С. 9–68.
4. Государственый реестр лекарственных средств. Инструкции к препаратам: Мексидол®, Эмоксипин (раствор для инъекций). URL: http://grls.rosminzdrav.ru
5. Егоров Е.А., Обруч Б.В., Олейник А.И., Бордашевская Л.С., Курбанова М.Р. Применение препарата Мексидол у больных дистрофическими заболеваниями заднего отрезка глаза. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2009. Т. 10. № 4. С. 145–148.
6. Егоров Е.А., Давыдова Н.Г., Романенко И.А., Новикова Н.Д. Мексидол в комплексном лечении глаукомы. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2011. Т. 12. № 5. С. 3–6.
7. Егоров Е.А., Гветадзе А.А., Давыдова Н.Г. Антиоксидантный препарат в нейропротективной терапии при глаукоме. Вестник офтальмологии. 2013. № 2. С. 67–69.
8. Леонова Е.С., Поляков С.В., Позднякова М.А., Ярыгина Е.П., Семисынов С.О. Опыт нейропротекторной терапии первичной открытоугольной глаукомы на основе применения различных форм Мексидола. Вестник офтальмологии. 2015. № 6. С. 90–93.
9. Майчук Ю.Ф., Поздняков В.И., Петрович Ю.А., Майчук Н.В. Экспериментальная оценка влияния инстилляций Мексидола на репаративную активность роговицы, толерантность и антиоксидантную защиту глаза. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2009. Т. 9. № 4. С. 36–40.
10. Малышев В.Е., Сальников О.И. Опыт применения препарата мексидол в комплексном амбулаторном лечении больных с заболеваниями глаз дегенеративно-дистрофического происхождения. Неврология. 2007. № 3. С. 55–57.
11. Шпигель А.С. Доказательная медицина – ведущий инструмент современного образования в здравоохранении и фармации. Поликлиническая терапия: учебник под ред. И.Л. Давыдкина, Ю.В. Щукина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 688 с.
12. Юрина Ю.О., Шпигель А.С. Количественная оценка эффективности оптимизации фармакотерапии бронхиальной астмы, артериальной гипертонии, язвенной болезни в ОАО «АВТОВАЗ». Клиническая фармакология и терапия. Казань. 2010. № 6. С. 22 7–229.

МЕКСИДОЛ®
В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

ФОСФОЛИПАЗОДЕПРЕССИВНЫЙ ЭФФЕКТ – НОВОЕ В ФАРМАКОДИНАМИКЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ®

Т.И. ВЛАСОВА
ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск

Цель исследования – установить патогенетические механизмы реализации мембранопротекторных свойств Мексидола® при хирургическом панкреатогенном эндотоксикозе, выявить возможность фармакологического влияния на течение фосфолипаза-зависимых биохимических каскадов.

Материал и методы. Проведены экспериментальные исследования на 20 взрослых беспородных половозрелых собаках, разделенных на следующие группы: в первой группе (n=10) на модели острого панкреатита отечной формы в динамике изучалось функциональное состояние тканей печени, легких и почек, активность фосфолипазы A_2, выраженность оксидативных процессов и активность супероксиддисмутазы, липидный состав тканевых структур органов; во второй группе (n=10) изучалось влияние Мексидола® (10 мг/кг) на указанные компоненты функционального и метаболического состояния печени, легких и почек при остром отечном экспериментальном панкреатите.

Результаты. При остром экспериментальном панкреатите отечной формы в тканевых структурах исследованных органов при применении Мексидола® отмечено достоверно меньшее относительно контроля увеличение интенсивности фосфолипазной активности и перекисного окисления липидов, что приводило к достоверно меньшим изменениям состава фосфолипидного бислоя мембран клеток. Наибольшим указанный положительный эффект антиоксидантной терапии был в ткани легких. Подтверждена значимость опосредованного фосфолипазодепрессивного эффекта Мексидола®, который заключается во влиянии на интенсивность воспалительного процесса через снижение образования свободной арахидоновой кислоты и предупреждение запуска каскада биохимических реакций с синтезом медиаторов воспаления.

Заключение. Способность Мексидола® снижать активность фосфолипазы A_2, с одной стороны, служит важным компонентом мембранопротекторного эффекта препарата, а с другой, вероятно, выступает механизмом ограничения синтеза медиаторов воспаления производных арахидоновой кислоты – эйкозаноидов, что способствует снижению степени альтерации и воспалительного процесса в целом.

Ключевые слова: острый панкреатит, панкреатогенный эндотоксикоз, фосфолипаза A_2, Мексидол®.

Несмотря на успехи современной медицины, актуальной остается проблема эндогенной интоксикации у хирургических больных. Одной из классических моделей эндогенной интоксикации условно можно считать острый панкреатит. Течение этого заболевания характеризуется не только воспалительным процессом в поджелудочной железе, но и множественным поражением других органов с развитием функциональной гепаторенальной недостаточности почти у половины пациентов. Последняя значительно усугубляет тяжесть течения острого панкреатита, приводя в 40–90% наблюдений к летальному исходу. Прогресс в области общей патологии, иммунологии, молекулярной биологии сделал очевидным тот факт, что развитие органно-системных повреждений обусловлено в первую очередь неконтролируемым распространением из первичного очага воспаления провоспалительных медиаторов с последующей активацией макрофагов в других органах и тканях под влиянием все тех же медиаторов, выделением аналогичных эндогенных субстанций, интенсификацией липопереокисления, активизацией фосфолипазных систем и последующим прогрессированием мембранодестабилизирующих явлений в клеточных структурах почек и печени. Огромное значение в прогрессировании воспалительных заболеваний имеет фосфолипаза A_2. Цитозольная фосфолипаза A_2 – приоритетный фермент гидролиза фосфолипидов, содержащих арахидоновую кислоту, с образованием свободной арахидоновой кислоты и лизофосфолипидов. Этот биохимический процесс приводит к возникновению различных эйкозаноидов, играющих большую роль в прогрессировании воспалительных заболеваний.

Результаты научного поиска препаратов, способных влиять на активность фосфолипазы A_2, представляют огромный интерес для современной медицины не только в плане изучения функций этого фермента, но и возможности разработки новых терапевтических средств для лечения воспалительных заболеваний.

Цель исследования – установить патогенетические механизмы реализации мембранопротекторных свойств Мексидола® при хирургическом панкреатогенном эндотоксикозе, выявить возможность фармакологического влияния на течение фосфолипаза-зависимых биохимических каскадов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведены экспериментальные исследования на 20 взрослых беспородных половозрелых собаках, разделенных на следующие группы:

- в первой группе (n=10) на модели острого панкреатита отечной формы в динамике изучалось функциональное состояние тканей печени, легких и почек, активность фосфолипазы A_2, выраженность оксидативных процессов и активность супероксиддисмутазы, липидный состав тканевых структур органов;
- во второй группе (n=10) изучалось влияние Мексидола® (10 мг/кг) на указанные компоненты функционального и метаболического состояния печени, легких и почек при остром отечном экспериментальном панкреатите.

Для решения поставленных задач использовали модель экспериментального панкреатита по В.М. Буянову с соавт. (1989). После операции животные обеих групп ежедневно получали инфузионную терапию (внутривенные введения 5% раствора глюкозы и 0,89% раствора хлорида натрия из расчета 50 мл/кг массы животного). В терапию животным второй (опытной) группы дополнительно включались внутривенные инъекции Мексидола® в дозе 10 мг/кг массы.

Определение детоксикационной функции печени, легких и почек проводили специально разработанным способом по оценке уровня токсических продуктов в единице объема плазмы крови до и после прохождения через орган. В динамике эксперимента изучали уровень активности фосфолипазы A_2 (Трофимов В.А., 1999), содержание первичных продуктов липопереокисления (конъюгатов) (Ганстон Ф.Д., 1986), малонового диальдегида (Егоров Д.Ю., Козлов А.В., 1988), активность супероксиддисмутазы (Гуревич В.С. и др., 1990) в исследуемых тканях. Для изучения липидного состава тканей использовали хроматографические методы анализа (тонкослойная хроматография) с количественным определением липидов (Хиггинс Дж.А., 1990).

Экспериментальные исследования проводились согласно нравственным требованиям к работе с экспериментальными животными (Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных, приказ Минздрава СССР от 12.08.1987 № 755; Федеральный закон от 01.01.1997 «О защите животных от жестокого обращения», приказ Минздрава России от 19.06.2003 № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики») с одобрения локального этического комитета. Опыты проводились под внутривенным наркозом с использованием тиопентал-натрия из расчета 0,04 г/кг массы тела животного.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Макроскопическая оценка состояния поджелудочной железы в динамике эксперимента показала адекватность выбранной модели и развитие отечной формы острого панкреатита у животных, что подтверждалось развитием синдрома эндогенной интоксикации и ферментемии. Было выявлено увеличение относительно нормы активности альфа-амилазы в плазме крови на 328,3% ($p < 0,05$) и фосфолипазы A_2 на 1323,5% ($p < 0,05$). Возрастало содержание гидрофобных и гидрофильных токсических продуктов в плазме крови, зарегистрировано увеличение индекса токсичности плазмы крови по альбумину на 63,6% ($p < 0,05$).

Оценка функциональной активности печени, легких и почек при этой форме острого панкреатита по изменению содержания токсических продуктов показало некоторое снижение детоксикационной активности легких относительно нормы: уровень токсинов в оттекающей от органа крови был незначительно ниже такового в притекающей. Детоксикационная функция печени и почек при отечном панкреатите статистически значимо не изменялась: зарегистрировано уменьшение содержания гидрофильных и гидрофобных токсинов в плазме оттекающей от органов крови по сравнению с их уровнем в притекающей к тем же органам крови.

Изучение липидного состава тканей печени, почек и легких в динамике острого панкреатита показало выраженную активизацию процессов мембранодестабилизации с увеличением интенсивности свободно-радикальных оксидативных процессов и повышением активности фосфолипазных систем на фоне ингибирования ферментов антиоксидантной защиты с 1–3 сут эксперимента. Было выявлено, что в ткани печени, легких и почек в динамике эксперимента активность фосфолипазы A_2 увеличивалась на 46,5–84,3% ($p < 0,05$), 84,1–152,8% ($p < 0,05$) и 70,2–115,4% ($p < 0,05$) соответственно.

Указанные патологические изменения активности основных механизмов мембранных поврежде-

ний приводили к существенным модификациям состава мембранных липидов клеточных структур изученных органов. Особо значимым в плане утраты стабильности биохимической структуры клеточных мембран является увеличение количества лизофосфолипидов в тканях печени на 810–1260% ($p < 0,05$), легких – на 210–450% ($p < 0,05$), почек – на 523,2–764,3% ($p < 0,05$).

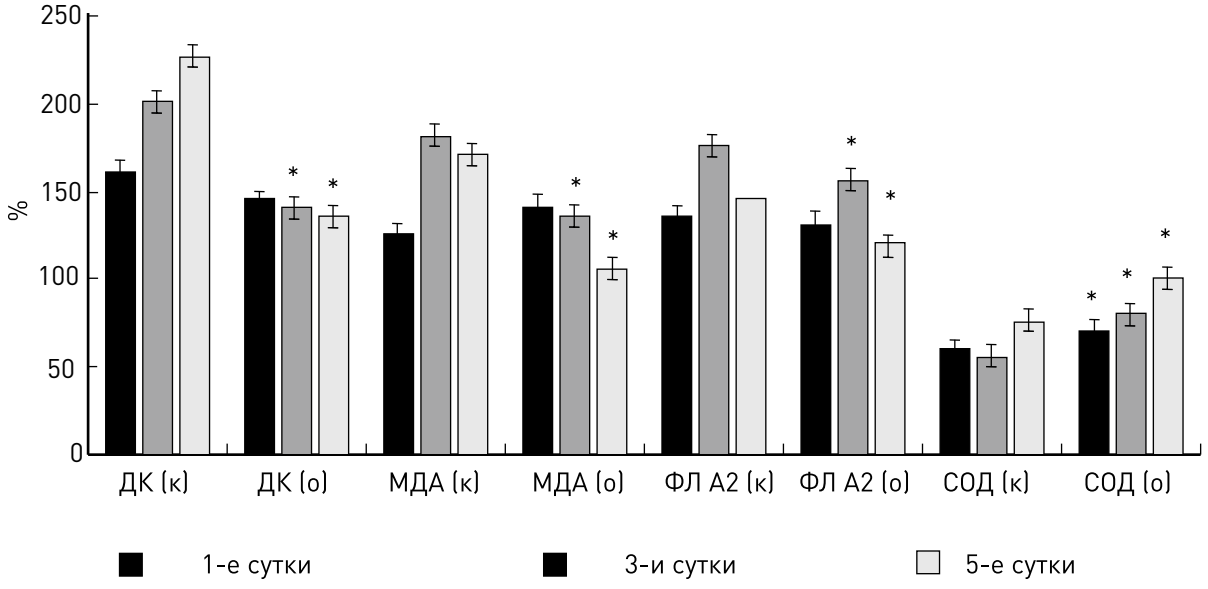
Максимальные изменения изученных показателей липидного состава и основных мембранодестабилизирующих механизмов были зарегистрированы на третьи сутки после моделирования острого панкреатита, что соответствовало динамике основного патологического процесса. Так, на данном сроке эксперимента уровень моноацилглицеролов был ниже исходного на 41,8% ($p < 0,05$), показатель холестерола достоверно был меньше нормы на 21,5% ($p < 0,05$), содержание диацилглицеролов было ниже исхода на 25,6% ($p < 0,05$), уровни свободных жирных кислот и эфиров холестерола в ткани легких превышали исходные на 73,4 и 34,2% ($p < 0,05$) соответственно. Существенно изменялось содержание и качественный состав фосфолипидов ткани легких.

Корреляционный анализ показал наличие достоверной сильной корреляционной зависимости активности фосфолипазы A_2 в исследуемых тканях и изменениями состава мембранных липидов, особенно их хаотропных форм ($r=0,78–0,84$), а также выраженностью синдрома эндогенной интоксикации ($r=0,83–0,92$).

Таким образом, при развитии острого панкреатита происходило существенное увеличение активности фосфолипазы A_2 в тканях печени, почек и легких, что сопровождалось изменениями состава мембранных липидов этих органов, их функциональными изменениями и прогрессированием эндогенной интоксикации на начальных этапах эксперимента. Наиболее выраженные изменения мембранодестабилизирующих факторов были зарегистрированы в ткани легких, что сопровождалось достоверным снижением детоксикационной функции этого органа.

Изучение липидного метаболизма в печени, легких и почек на фоне применения Мексидола® при отечном панкреатите выявило достоверное снижение интенсивности основных липидмодифицирующих процессов в тканях органов, таких как фосфолипазная активность и свободно-радикальное окисление липидов, при повышении собственного ферментного антиоксидантного потенциала тканей. Было выявлено, что в динамике эксперимента в ткани легких содержание первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов было ниже контроля на 20,9–23,4 и 16,5–34,5% ($p < 0,05$) соответственно, причем показатель малонового диальдегида достоверно от нормы не отличался. Активность фосфолипазы A_2 увеличивалась, но была меньше контрольных данных на 33,5–46,6% ($p < 0,05$). Активность супероксиддисму-

Рис. 1. Активность фосфолипазы А2, содержание малонового диальдегида и активность супероксиддисмутазы в тканях легких при отечном панкреатите на фоне применения препарата Мексидол®



Примечание: исходные данные приняты за 100%; к – контрольная группа; о – основная группа; * – достоверность отличия относительно контроля при $p < 0,05$.

тазы в ткани легких была выше контроля на 12,1–15,9% (p <0,05).

Аналогичные положительные изменения указанных показателей регистрировались в тканях печени и почек (*рис. 1*).

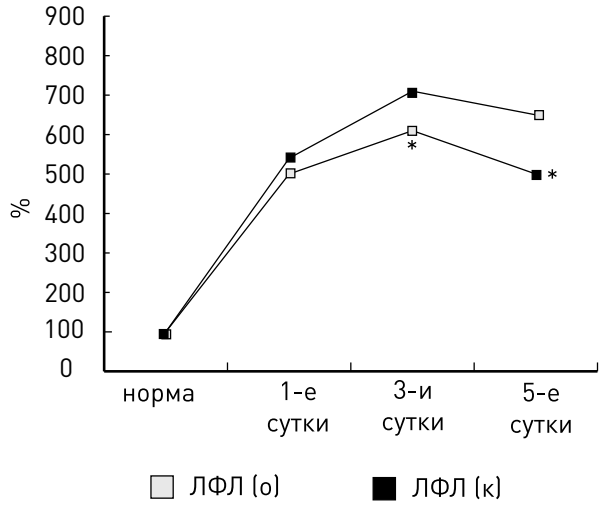
Коррекция патологических изменений основных мембранодестабилизирующих механизмов на фоне применения Мексидола® сопровождалась восстановлением липидного состава тканевых структур печени, почек и легких. Максимальный положительный эффект отмечался на 5-е сутки терапии. На этом сроке динамического наблюдения в ткани печени показатель моноацилглицеролов достоверно от нормы не отличался. Удельный вес холестерола был сопоставим с нормой. Содержание диацилглицеролов было больше контроля на 47,2% (p <0,05). Уровень свободных жирных кислот в ткани печени был ниже контрольного на 43,5% (p <0,05). Показатели триацилглицеролов и эфиров холестерола статистически значимых отличий от нормы не имели. Содержание суммарных фосфолипидов в ткани печени оставалось в пределах нормальных значений. Из них уровень лизофосфолипидов оставался выше нормы, но ниже контроля на 40,0% (p <0,05). Содержание сфингомиелина было выше контроля на 40,9 % (p<0,05). Уровень фосфатидилхолина также превышал контроль на 37,2% (p <0,05). Удельный вес фосфатидилсерина снижался по сравнению с контролем на 38,3% (p <0,05) и достоверно от нормы не отличался. Показатель фосфатидилинозита на 3-и сутки лечения Мексидолом® был в пределах нормы и ниже контроля на 32,7% (p <0,05). Содержание фосфатидилэтаноламина в ткани печени на данном сроке динамического наблюдения было ниже контроля на 21,3% (p <0,05) и статистически значимых отличий от нормы не имело.

В тканях почек и легких также выявлены значительные положительные изменения состава липидов клеточных мембран (*рис. 2*).

При изучении влияния Мексидола® на функциональную активность печени, почек и легких оказалось, что на фоне применения препарата при остром отечном перитоните барьерная функция этих органов повышается. Уровень токсических продуктов в оттекающей от печени, легких и почек крови был ниже, чем в контроле. Отметим, что на третьи сутки терапии темп детоксикационной активности органов, включая легкие, соответствовал нормальным показателям (*рис. 3*).

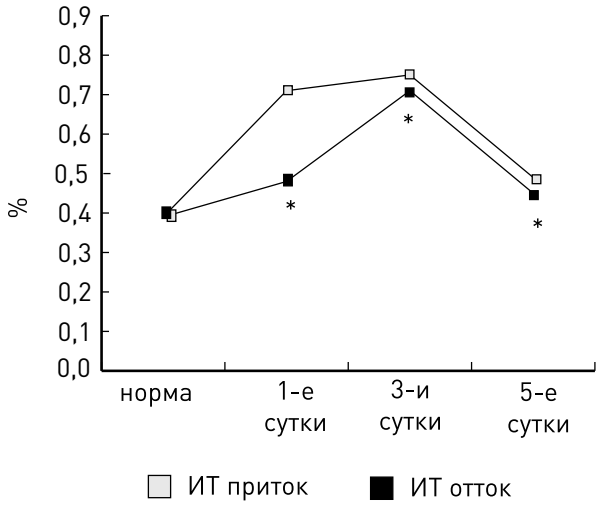
Применение Мексидола® при остром панкреатите способствовало снижению выраженности эндогенной интоксикации в целом. На последнем экспериментальном этапе общая и эффективная концентрации альбумина оставались несколько ниже исходного значения и были выше контроля на 20,1 и 32,4% (p <0,05) соответственно. Резерв связывания альбумина статистически значимо от нормы не отличался. Индекс токсичности плазмы крови на этом сроке

Рис. 2. Динамика лизофосфолипидов в тканях почек при отечном панкреатите на фоне применения препарата Мексидол®



Примечание: исходные данные приняты за 100%; к – контрольная группа; о – основная группа; * – достоверность отличия относительно контроля при p <0,05.

Рис. 3. Индекс токсичности плазмы крови по альбумину в притекающей и оттекающей от печени крови, при отечном панкреатите на фоне применения препарата Мексидол®



Примечание: * – достоверность отличия «оттока» относительно «притока» при p <0,05.

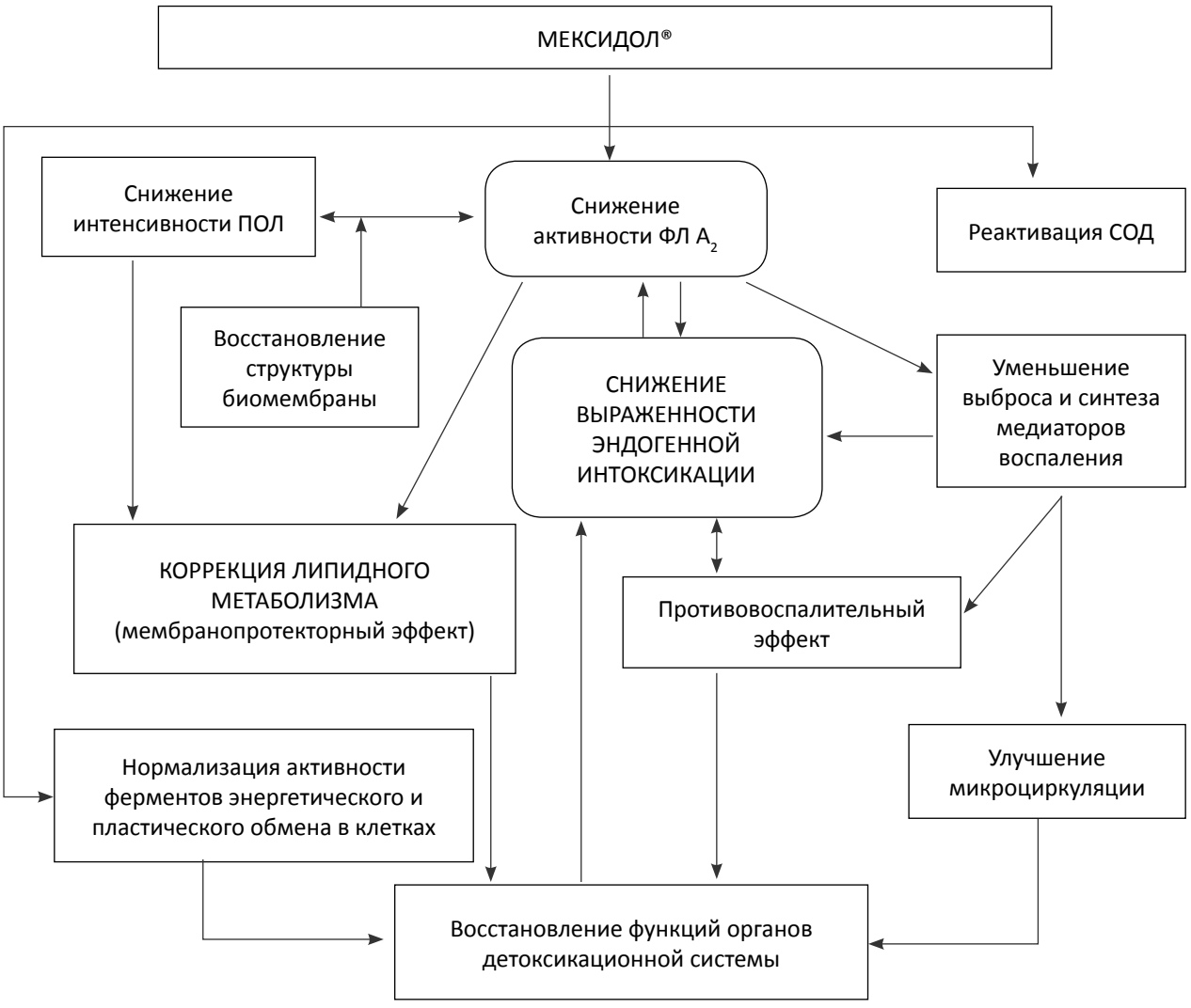
эксперимента на фоне применения Мексидола® достигал исходных значений и был ниже контроля на 23,2% (p <0,05). Содержание среднемолекулярных пептидов (λ=254 и 280 нм) в плазме венозной крови было на 24,7 и 28,3% (p <0,05) ниже контрольного соответственно. Кроме того, регистрировалось снижение активности альфа-амилазы в плазме крови на 26,8% (p <0,05) и фосфолипазы A_2 на 32,8% (p <0,05) относительно контроля.

Таким образом, при остром экспериментальном панкреатите отечной формы в тканевых структурах исследованных органов при применении Мексидола® отмечено достоверно меньшее относительно контроля увеличение интенсивности фосфолипазной активности и перекисного окисления липидов, что приводило к достоверно меньшим изменениям состава фосфолипидного бислоя мембран клеток. Наибольшим указанный положительный эффект антиоксидантной терапии был в ткани легких.

В целом восстановление функционирования органов естественной детоксикации на фоне применения Мексидола® протекало эффективнее, что подтверждает рациональность применения препарата с патогенетической точки зрения. Следует отметить особую значимость фосфолипазодепрессивного эффекта Мексидола® в коррекции функционально-метаболических показателей легких, печени и почек путем стабилизации мембранных структур клеток органов, что подтверждает необходимость применения препарата при эндогенной интоксикации с целью профилактической метаболической мембранопротекции (*рис. 4*).

Кроме того, очевидна значимость опосредованного фосфолипазодепрессивного эффекта Мексидола®, который заключается во влиянии на выраженность воспалительного процесса через

Рис. 4. Схема наиболее важных патогенетических механизмов действия препарата Мексидол® при эндогенной интоксикации панкреатического генеза



снижение образования свободной арахидоновой кислоты и предупреждение запуска каскада биохимических реакций с синтезом медиаторов воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эксперименты показали выраженный фосфолипазодепрессивный эффект Мексидола®: применение препарата с третьих суток терапии приводит к существенному снижению активности фосфолипазы A_2 относительно контроля как в плазме крови (на 11,2%, $p < 0,05$), так и в тканях печени (на 13,5%, $p < 0,05$), легких (33,5%, $p < 0,05$) и почек (16,3%, $p < 0,05$). Эти изменения коррелировали с уменьшением патологических изменений состава мембранных липидов исследованных органов относительно контроля на фоне использованной терапии, что сопровождалось коррекцией функциональных расстройств печени, легких и почек, снижением выраженности синдрома эндогенной интоксикации и стиханием воспалительного процесса в органе поражения. Таким образом, способность Мексидола® снижать активность фосфолипазы A_2, с одной стороны, служит важным компонентом мембранопротекторного эффекта препарата, а с другой, вероятно, выступает механизмом ограничения синтеза медиаторов воспаления производных арахидоновой кислоты – эйкозаноидов, что способствует снижению степени альтерации и воспалительного процесса в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альфонсова Е.В., Забродина Л.А. Роль ацидоза в механизмах формирования полиорганной недостаточности. Ученые записки Забайкальского государственного университета. Серия: Биологические науки. 2014. № 1. С. 82–88.
2. Белужников А.Б., Любарский М.С., Нимаев В.В. Коррекция синдрома эндогенной интоксикации при разлитом перитоните с использованием лимфотропных технологий. Бюллетень СО РАМН. 2008. № 5. URL: http://cyberleninka.ru/article/n/korrektsiya-sindroma-endogennoy-intoksikatsii-pri-razlitom-peritonite-s-ispolzovaniem-limfotropnyh-tehnologiy (дата обращения: 31.08.2017).
3. Власов А.П., Анаскин С.Г., Григорьева Т.И и соавт. Мембранодестабилизирующие явления в прогрессировании острого панкреатита и их коррекция. Медицинский альманах. 2012. № 1. С.62–65.
4. Еникеев Д.А., Нургалеева Е.А., Фаршатова Е.Р., Куклин Д.С., Минигазимов Р.С., Байбурина Г.А. Влияние морфофункционального состояния брыжейки и кишечника в развитии эндотоксемии в постреанимационном периоде в эксперименте. Медицинский вестник Башкортостана. 2011. № 1. С.82–86
5. Порядин Г.В., Власов А.П., Анаскин С.Г., Потянова И.В., Турыгина С.А. Обоснование патогенетической терапии системных дистресс-повреждений оксидативного характера. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2013. № 2. С. 63–68.
6. Ходус С.В., Яновой В.В., Пустовит К В., Симоненко А.А., Грабарев М.В., Рощина Е.А. Предоперационная коррекция эндогенной интоксикации и дыхательных расстройств у пациентов с опухолями толстой кишки. Acta Biomedica Scientifica. 2012. № 4-1. С. 139–142.
7. Antonopoulou G., Magrioti V., Kokotou M.G., Nikolaou A., Barbayianni E., Mouchlis V.D., Dennis E.A., Kokotos G. 2-Oxoamide inhibitors of cytosolic group IVA phospholipase A2 with reduced lipophilicity. Bioorg Med Chem. 2016; 24(19): 4544–54. Epub 2016 Jul 27.
8. Egerod Israelsen M., Gluud L.L., Krag A. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2015; 30(2): 236–43.
9. Garcia-Tsao G., Parikh C.R., Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. Hepatology. 2008; 48: 2064–77.
10. Gerbes A.L., Gülberg V. Advances in therapy for ascites and hepatorenal syndrome. Z Gastroenterol. 2005; 43(1): 31–34.
11. Karkhanis J., Lee W.M., Brown R.S. Steroid use in drug induced and cryptogenic causes of acute liver failure. AASLD. 2008; 48(4): 446–47.
12. Lokeshwari D.M., Achutha D.K., Srinivasan B., Shivalingegowda N., Krishnappagowda L.N., Kariyappa A.K. Synthesis of novel 2-pyrazoline analogues with potent anti-inflammatory effect mediated by inhibition of phospholipase A2: crystallographic, in silico docking and QSAR analysis. Bioorg Med Chem Lett. 2017; 27(16): 3806–11. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.06.063. Epub 2017 Jun 24.
13. Lucas K.K., Dennis E.A. Distinguishing phospholipase A2 types in biological samples by employing group-specific assays in the presence of inhibitors. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2005; 77(1–4): 235–48.

14. Sun S., Zhang M., Yang Q., Shen Z., Chen J., Yu B., Wang H., Qu J., Pang D., Ren W., Ouyang H., Tang X. Resveratrol suppresses lipoprotein-associated phospholipase expression by reducing oxidative stress in macrophages and animal models. Mol Nutr Food Res. 2017; 61(10). doi: 10.1002/mnfr.201601112. [Epub ahead of print]

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА В УСЛОВИЯХ ДНЕВНОГО СТАЦИОНАРА

Н.П. ЛЕВАШОВА
ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 12, поликлиника № 1», г. Нижний Новгород

Цель исследования – поиск новых путей коррекции антиоксидантной системы как ключевого звена, способного компенсировать усиление процессов перекисного окисления липидов при хроническом панкреатите.

Материал и методы. 28 пациентов с обострением хронического панкреатита были равномерно разделены на 2 группы: первая (основная) в дополнение к базисному лечению получала Мексидол® по схеме ступенчатой терапии (первые 2 нед внутривенно, в последующие 4 нед перорально), вторая (контрольная) – только базисное лечение.

Результаты. У пациентов основной группы по сравнению с контрольной группой отмечены более выраженные улучшения клинических и лабораторных показателей через 2 нед лечения и инструментальных данных (УЗИ поджелудочной железы) – через 6 нед.

Заключение. Мексидол® при добавлении к базисной терапии оказал положительное влияние на течение и исход обострения хронического панкреатита, хорошая переносимость препарата способствовала улучшению качества жизни больных. Представляется целесообразным его назначение пациентам с этим заболеванием.

Ключевые слова: хронический панкреатит, поджелудочная железа, эндокринная и экзокринная недостаточность, антиоксидантная активность, Мексидол®.

Хронический панкреатит – хроническое заболевание поджелудочной железы, которое имеет различную этиологию и характеризуется прогрессирующим очаговыми и диффузными дегенеративно-деструктивными изменениями экзокринной ткани этой железы, атрофией железистых элементов, замещением их соединительной тканью, изменениями в протоковой системе с образованием кист, кальцификатов и конкрементов. Аутопереваривание как основной патогенетический фактор хронического панкреатита приводит к тканевой деструкции поджелудочной железы. Каждое обострение заболевания приводит к замещению соединительной тканью железистых элементов с последующей их атрофией, что не менее чем у 30–50% больных приводит к экзокринной и эндокринной недостаточности поджелудочной железы.

В России распространенность хронического панкреатита у взрослого населения составляет 27,4–50 случаев на 100 тыс. населения. Чаще всего заболевание диагностируется у наиболее трудоспособной части населения, в возрасте 40–60 лет и приводит к значительным нарушениям качества жизни.

Цель исследования – поиск новых путей коррекции антиоксидантной системы как ключевого звена, способного компенсировать усиление процессов перекисного окисления липидов. Уровень антиоксидантной активности ткани поджелудочной железы один из самых низких в организме, поэтому активация или непосредственное использование антиокислительных систем в комплексе лечебных мероприятий при хроническом панкреатите приобретает принципиальное значение.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 28 пациентов (18 мужчин и 10 женщин) в возрасте 45–68 лет (средний возраст мужчин 54,5 года, женщин – 55,3) с диагнозом «хронический рецидивирующий панкреатит в фазе обострения». Диагноз был установлен на основании данных анамнеза, клинического лабораторного обследования и результатов ультразвукового исследования (УЗИ) поджелудочной железы.

Таблица. Результаты клинического исследования пациентов с обострением хронического панкреатита

ГРУППЫ ИССЛЕДОВАНИЯ		АБДОМИНАЛЬНЫЕ БОЛИ	ТОШНОТА	МЕТЕОРИЗМ	УВЕЛИЧЕНИЕ ОБЪЕМА КАЛА	ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ						УЗИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
						ОБЩИЙ АНАЛИЗ КРОВИ	ГЛЮКОЗА	АЛЬФА-АМИЛАЗА	ЩЕЛОЧНАЯ ФОСФАТАЗА	ЛИПАЗА	КОПРОГРАММА	
До лечения	1-я группа (базисная терапия + Мексидол®): 9 м и 5 ж	+	+ (5 ж)	+ (5 м и 4 ж)	+ (8 м и 5 ж)	↑ лейкоцитов (5 м и 2ж)	↑ (1 м и 2ж)	↑ (4 м + 3 ж)	↑ (2 м и 5 ж)	↑ (9 м и 5 ж)	Стеаторея	Неоднородность паренхимы поджелудочной железы, диффузное повышение эхогенности, нечеткие и неровные контуры поджелудочной железы
	2-я группа (только базисная терапия): 9 м и 5 ж	+	+ (1 м и 6 ж)	+ (4 м и 3 ж)	+ (4 м + 7 ж)	↑ лейкоцитов (7м и 5 ж)	↑ (5 м и 4 ж)	↑ (8м и 5 ж)	↑ (6 м и 4 ж)	↑ (9 м и 5 ж)	Стеаторея	
После лечения	1-я группа	–	–	+ (1 м и 2 ж)	–	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	Снижение эхогенности, более четкие и ровные контуры поджелудочной железы
	2-я группа	–	+ (2ж)	+ (2 м и 2 ж)	+ (2 м + 5 ж)	↑ лейкоцитов (3м и 2ж)	↑ (3 м и 2 ж)	↑ (2м и 1ж)	↑ (3м и 2 ж)	↑ (1м и 2ж)	Норма	Без существенной динамики

Примечания: м – мужчины; ж – женщины; + – наличие; – – отсутствие; ↑ – повышение показателей.

Пациенты были разделены на 2 группы:

- 1 группа (9 мужчин и 5 женщин) получала базисную терапию + Мексидол® 5% по 5 мл внутривенно капельно на физиологическом растворе натрия хлорида 0,9% (100 мл) в течение первых 10 дней, далее таблетированный Мексидол® в дозе 125 мг 3 раза в день в течение 4 нед;
- 2 группа (9 мужчин и 5 женщин) получала только базисную терапию.

Критерием невключения в исследование была сопутствующая патология, такая как сахарный диабет. Длительность лечения в условиях дневного стационара составила 2 нед, продолжительность наблюдения – 6 нед. Перед началом и через 2 нед после начала лечения у всех пациентов в динамике оценивались жалобы (клиническая картина) и лабораторные показатели, перед началом и на 6-й неделе лечения – данные УЗИ поджелудочной железы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические, лабораторные и инструментальные данные пациентов с обострением хронического панкреатита до и после проведенного исследования приведены в таблице.

Эти результаты показывают, что Мексидол®, благодаря цитопротективной активности, способен уменьшать уровень эндогенной интоксикации при заболевании. Антиоксидантное действие препарата позволяет контролировать направленность окислительных процессов, стабилизировать мембранную структуру клеток и усиливать белковый синтез в целях активации процессов регенерации и репарации в поджелудочной железе и печени. Этот момент представляется важным потому, что при хроническом панкреатите развивается антиоксидантная недостаточность

организма, усугубляющая течение заболевания и ухудшающая результаты лечения. Кроме этого, Мексидол® уменьшает ферментативную токсемию при хроническом панкреатите.

В исследовании доказана благоприятная переносимость препарата Мексидол®.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Препарат Мексидол® оказал положительное влияние на течение и исход хронического панкреатита при добавлении к базисной терапии.
2. Отмечена положительная динамика биохимических показателей, отсутствие осложнений хронического панкреатита и уменьшение сроков лечения при включении в схему терапии препарата Мексидол®.
3. Хорошая переносимость препарата Мексидол® улучшала качество жизни пациентов.
4. Мексидол® показал себя как эффективный препарат в комплексном лечении хронического панкреатита. Представляется целесообразным его назначение пациентам с этим заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багненко С.Ф. Хронический панкреатит. Руководство для врачей. 2000. 416 с.
2. Вахрушев Я.М., Трусов В.В., Соколова И.Е. Функциональное состояние поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом. Клиническая медицин. 1987. № 9. С. 88–89.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Ю.Е. ЛУКИНА
МБУЗ «Городская клиническая поликлиника № 7», офис врачей общей практики, г. Челябинск

Цель исследования – изучить эффекты добавления внутривенной формы препарата Мексидол® к стандартной терапии при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК).

Материал и методы. 10 пациентов основной группы в дополнение к базовой терапии ЯБДПК получали Мексидол® по 5 мл внутривенно 14 дней, далее – по 1 таб. (125 мг) 3 раза/сут в течение 1 мес. 10 пациентов контрольной группы получали только базовую терапию. Результат оценивался через 14 и 30 дней по субъективному состоянию пациентов и данным фиброгастроскопии (по классификации Василенко В.Х., 1987).

Результаты. В основной группе на 14-й день лечения произошел переход язвы во вторую стадию по классификации В.Х. Василенко (1987), язвенный дефект уменьшился в 2 раза и начал формироваться незрелый рубец, тогда как в контрольной группе после того же срока терапии не было выявлено положительной динамики по фиброгастроскопии. У пациентов основной группы на 14-й день нивелировались боль в эпигастрии и диспепсия, в контрольной группе больные продолжали предъявлять жалобы на эти симптомы. На 28-е сутки у больных основной группы язва не определялась вовсе, сформировался зрелый рубец, в то время как в контрольной группе наблюдалось лишь 2-кратное уменьшение язвенного дефекта и только началось формирование незрелого рубца.

Заключение. Применение Мексидола® у пациентов с ЯБДПК в дополнение к базовой терапии приводило к улучшению субъективного состояния пациентов уже через 2 нед терапии, улучшало заживление язвенных дефектов двенадцатиперстной кишки, сокращало период нетрудоспособности пациентов.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, факторы защиты слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, фиброгастроскопия, сроки нетрудоспособности, Мексидол®.

Гастропатология вышла на первый план в структуре общей заболеваемости в мире, что связано со стрессами, системой фастфудов, приемом НПВП, алкоголизацией и другими факторами. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) – одно из самых распространенных заболеваний: по статистике, ей страдает 10–12% работоспособного населения в возрасте 20–50 лет. Для таких пациентов крайне важно ускорение возвращения работоспособности. Также следует отметить, что в ходе диспансеризации населения проводится анализ кала на скрытую кровь, и если кровь обнаруживается, то пациентов направляют на дообследование на фиброгастроскопию (ФГС), где впервые выявляют язвенные дефекты желудка и двенадцатиперстной кишки (сам пациент обычно дискомфорта не испытывает и жалоб не предъявляет). Таким образом, лечение ЯБДПК – важная составляющая в работе врача общей практики.

ЯБДПК является многофакторной по этиологии и отличается сложным патогенезом. В основе этого заболевания лежит воспаление слизистой оболочки гастродуоденальной зоны с формированием локального повреждения с исходом в соединительнотканный рубец. Факторами защиты слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки служат ее резистентность к действию агрессивных агентов, достаточное кровоснабжение, иммунная и антиоксидантная защита. Следовательно, к базовой эрадикационной терапии ЯБДПК целесообразно добавить препараты, повышающие указанные факторы защиты.

В научной литературе описан положительный результат введения Мексидола® в края язв при

отравлении уксусной кислотой, также известно мультимодальное действие этого препарата. Есть множество работ в области кардиологии и неврологии, посвященных антиоксидантным и реологическим свойствам препарата Мексидол®, однако до сей поры не было аналогичных исследований в гастроэнтерологии. Опираясь на работу Е.А. Лужникова, мы поставили **целью исследования** изучить внутривенное применение Мексидола® в стандартной терапии пациентов с ЯБДПК как препарата, способного улучшить факторы защиты слизистой оболочки и повлиять на патогенез, а именно подавить перекисное окисление липидов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 20 пациентов (10 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 25–55 лет (средний возраст 38±3,5 лет) с диагнозом «язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки». При обращении они предъявляли жалобы на боли в эпигастрии, диспепсию (отрыжку). В исследование включались пациенты с одной язвой двенадцатиперстной кишки, по данным ФГС, размером до 1 см. Из исследования исключались пациенты с язвой >1 см и/или кровотечением (они направлялись на стационарное лечение).

Пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту и исходному состоянию:

- первая группа получала стандартную (базовую) терапию: Нольпаза (омепразол) – по 20 мг 2 раза/сут, Де-нол (висмута трикалия дицитрат) – по 2 таб. 2 раза/сут, Амоксиклав (амоксициллина клавуланат) – по 1 г 2 раза/сут, Вильпрафен (джозамицин) – по 0,5 г 2 раза/сут;
- вторая группа дополнительно к стандартной (базовой) терапии получала Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат) по 5 мл внутривенно 14 дней, далее – по 1 таб. (125 мг) 3 раза/сут в течение 1 мес.

Результат оценивался через 14 и 30 дней по субъективному состоянию и данным ФГС (по классификации Василенко В.Х., 1987). Достоверность различий между группами определяли с помощью парного критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов второй группы, получавших в дополнение к стандартной (базовой) терапии Мексидол®, на 14-й день терапии субъективное состояние улучшилось (нивелировались боль в эпигастрии и диспепсия), что позволило закрыть им больничные листы. Пациенты первой группы (только базовая терапия) продолжали предъявлять жалобы на боли в эпигастрии и диспепсию, в связи с чем больничный лист был продлен им еще на неделю (до 21 дня). На 28-е сутки жалоб не было в обеих группах пациентов.

Результаты ФГС представлены в *таблице*.

Как видно из таблицы, в первой группе пациентов (получавших только базовую терапию) на 14-е сутки не было выявлено положительной динамики по ФГС. В то же время во второй группе (базовая терапия + Мексидол®) произошел переход язвы во вторую стадию по классификации В.Х. Василенко (1987) (стихание воспалительного явления, уменьшение язвенного дефекта и отека слизистой оболочки, уплощение воспалительного вала), язвенный дефект уменьшился в 2 раза, и начал формироваться незрелый рубец.

На 28-е сутки в первой группе пациентов наступал переход во вторую стадию по классификации В.Х. Василенко (1987), язвенный дефект уменьшился в 2 раза, и начал формироваться незрелый рубец, тогда как в группе, получавшей Мексидол®, язва не определялась вовсе, сформировался белый (зрелый) рубец.

Таким образом, в результате нашего исследования выявлено положительное влияние препарата Мексидол® при добавлении его к стандартной (базовой) терапии ЯБДПК. При его применении

Таблица. Сравнительные результаты диаметра язв двенадцатиперстной кишки

ДАННЫЕ ФИБРО-ГАСТРОСКОПИИ	ПЕРВАЯ ГРУППА (БАЗОВАЯ ТЕРАПИЯ)			ВТОРАЯ ГРУППА (БАЗОВАЯ ТЕРАПИЯ + МЕКСИДОЛ®)		
	ИСХОДНО	НА 14-Е СУТКИ	НА 28-Е СУТКИ	ИСХОДНО	НА 14-Е СУТКИ	НА 28-Е СУТКИ
Диаметр язвы (мм)	7,2±0,4	7,1±0,3	3,2±0,1	7,2±0,4	3,5±0,1	Нет
Рубцевание	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Да
Качество рубца	Нет	Нет	Незрелый рубец	Нет	Незрелый рубец	Зрелый

Примечание: результаты достоверны при $p < 0,05$.

раньше наступал переход язвы во вторую стадию по классификации В.Х. Василенко (1987), ускорялось заживление язвенного дефекта, и, как следствие, уменьшались субъективные жалобы на 14-е сутки терапии, что позволяло им вернуть работоспособность. Как уже отмечалось, в научной литературе есть информация о положительном влиянии Мексидола® при введении в края язвы, а также указания на его успешное применение при астенических состояниях на фоне язвенной болезни желудка. В целом вопрос изучен недостаточно, но с учетом выраженных положительных результатов нашего исследования рекомендуется проведение рандомизированных клинических исследований применения препарата Мексидол® в терапии пациентов с ЯБДПК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Применение Мексидола® у пациентов с ЯБДПК в дополнение к базовой терапии приводило к улучшению субъективного состояния пациентов (нивелирование боли, отрыжки, диспепсии) уже через 2 нед терапии.
2. Применение Мексидола® в комплексной терапии ЯБДПК улучшало заживление язвенных дефектов двенадцатиперстной кишки (уменьшение размера язвенных дефектов в 2 раза на 14-й день терапии, полное рубцевание к 30-му дню) по данным ФГС.
3. Применение Мексидола® в комплексной терапии ЯБ двенадцатиперстной кишки сокращало период нетрудоспособности пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блашенцева С.А., Супильников А.А., Ильина Е.А. Эндоскопические аспекты диагностики язвенной болезни желудка и ДПК у больных хирургического профиля. Современные проблемы науки и образования. 2015. № 3. С. 1534–38.
2. Василенко В.Х., Гребнев А.Л. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. М.: Медицина, 2016.
3. Лужников Е.А., Ильяшенко К.К., Пинчук Т.П., Ермохина Т.В. Применение препарата Мексидол в комплексном лечении больных с острыми экзогенными отравлениями. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Прил. 1. С. 190–198.
4. Павлов И.О., Медведева Л.А. Использование Мексидола в лечении астенических расстройств. http://medi.ru/doc/a070183.htm

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В СХЕМЕ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Л.В. НАГАЕВА
Кафедра патофизиологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Цель исследования – определить клинико-морфологические проявления, психологический статус и качество жизни у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) для повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Материал и методы. В ходе исследования 110 пациентов с ЯБДПК были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 56 человек, принимающих лечение по стандартной схеме, во вторую – 54 человека, принимающие стандартное лечение плюс инъекции этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидол®) в дозе 5% по 2 мл 1 раз в день 10 дней. Всем пациентам проводился клинический осмотр, эндоскопическое исследование с забором биопсии для последующего гистологического исследования, психологическое тестирование и определение качества жизни.

Результаты. У пациентов группы, получавшей в сочетании со стандартной терапией ЯБДПК Мексидол®, были достоверно лучше показатели самочувствия, активности, настроения, снижения частоты жалоб. Клинико-эндоскопическая ремиссия также быстрее произошла этой группе исследования.

Заключение. Установлена эффективность добавления препарата Мексидол® в комплексную схему лечения ЯБДПК.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, антихеликобактерная терапия, Мексидол®.

В последние годы отмечается тенденция к увеличению распространенности и заболеваемости язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК). В диагностике и лечении ЯБ в России в настоящее время достигнуты определенные успехи.

ЯБ – хроническое и рецидивирующее заболевание, склонное к прогрессированию, с вовлечением в патологический процесс, наряду с желудком и двенадцатиперстной кишкой, ряда других органов системы пищеварения с развитием осложнений, угрожающих жизни больного. Эта болезнь поражает людей в наиболее активном, творческом возрасте, часто обусловливая временную, а порой и стойкую нетрудоспособность. ЯБ относится к наиболее распространенным заболеваниям пищеварительной системы.

Этиология ЯБ остается недостаточно изученной. При обсуждении ее принимают во внимание ряд факторов, которые, очевидно, способствуют развитию и обострению болезни. Так, уже много лет ученые уделяют большое внимание к такому фактору возникновения ЯБ, как бактерия *Helicobacter pylori* (HP). Известно, что HP служит возбудителем хронического антрального активного гастрита. При этом в случае ЯБ с локализацией язвы в антропилородуоденальной зоне бактерия выявляется почти в 100% случаев, что заставляет предполагать ее значимую роль и в патогенезе данного заболевания. По распространенному мнению, HP служит одним из важнейших элементов патогенеза ЯБ с локализацией язв как в желудке, так и в двенадцатиперстной кишке. Без учета этого фактора в настоящее время лечение гастрита и ЯБ не может считаться адекватным.

Лечение, которое позволяет уничтожить HP, эффективно не только в плане заживления язвы, но и в предотвращении рецидивов заболевания. Таким образом, применение препаратов для эрадикации HP обладает неоспоримым преимуществом перед использованием всех других групп противоязвенных средств: такая стратегия обеспечивает длительную ремиссию и, возможно, полное излечение.

Антихеликобактерная терапия хорошо изучена в соответствии со стандартами доказательной

медицины. Большое количество контролируемых клинических испытаний дает основание уверенно пользоваться определенными схемами эрадикации. Антихеликобактерная терапия сопровождается успешным заживлением язвы, причем этот эффект обусловлен не только активными противоязвенными компонентами эрадикационных схем (например, ингибиторами протонной помпы или ранитидина висмута цитратом), но и собственно ликвидацией инфекции HP, что сопровождается нормализацией процессов пролиферации и апоптоза в гастродуоденальной слизистой оболочке.

Важно отметить, что число возможных схем антихеликобактерной терапии сокращено. Для тройной терапии предлагается всего две пары антибиотиков, для квадротерапии в качестве антибактериальных агентов предусмотрены только тетрациклин и метронидазол.

Цель исследования – определить клинико-морфологические проявления, психологический статус и качество жизни у пациентов с ЯБДПК для повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Задачи исследования:

1. изучить клинические проявления заболевания у больных ЯБДПК;
2. исследовать структуру слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, показатели обсемененности HP у пациентов с ЯБ;
3. определить психологические особенности личности пациентов с осложненными и неосложненными формами ЯБ;
4. изучить качество жизни больных с ЯБ;
5. определить меры, способствующие повышению эффективности медикаментозного лечения ЯБДПК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения цели исследования и решения поставленных задач было проведено комплексное обследование 110 человек. В ходе него все пациенты были разделены на 2 группы:

- в первую группу вошли 56 человек с ЯБДПК, получающих лечение по стандартной схеме. Эта схема включала следующие препараты: пантопразол (Нольпаза) по 40 мг 2 раза/сут за 30 мин до еды; амоксициллин (Флемоксин) по 1000 мг 2 раза/сут; кларитромицин (Фромилид) по 500 мг 2 раза/сут;
- вторую группу составили 54 человека с ЯБДПК, применяющие стандартное лечение плюс инъекции этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидол®) в дозе 5% по 2 мл 1 раз в день 10 дней.

Средний возраст больных составил 35,4 лет. Пациенты проходили лечение в амбулаторных условиях на базе МУП «Хозрасчетная поликлиника» г. Уфы.

Всем пациентам проводился клинический осмотр, эндоскопическое исследование с забором биопсии для последующего гистологического исследования, психологическое тестирование и определение качества жизни. Для исследования психологического статуса и качества жизни было проведено анкетирование 30 здоровых респондентов, сопоставимых по возрасту с больными ЯБ, чей средний возраст составил 35,1 года.

Клинический осмотр сопровождался заполнением стандартных анкет, которые позволяли выделить жалобы, анамнез больного, а также дифференцировать вид диспепсии. Под диспепсией понимали хроническую или рецидивирующую боль и/или дискомфорт в эпигастральной области, систематически беспокоящие пациента (Drossman D.A. et al., 1999). Систематизация результатов анкетного изучения интенсивности курения табака и употребления алкоголя проводилась по рекомендациям О.С. Радбиль, Ю.М. Комарова (1988) и Ю.П. Лисицына, Н.Я. Копыт (1983).

Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) использовалась как основной метод диагностики ЯБ. Оценка психологического статуса больных ЯБ проводилась с помощью сокращенного многофакторного опросника для исследования личности – СМОЛ (Березин Ф.Б. и соавт., 1976), который включает оценочные и клинические шкалы. Клинические шкалы позволяют оценить психологические тенденции в структуре личности больного. Для исследования актуального психоэмоционального состояния использовали тест «Самочувствие. Активность. Настроение» САН (Доскин В.А. с соавт., 1973).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследований оценены согласно общепринятым методам статистического анализа. Анализ проведен на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ StatisticforWindows (версия 5.0), SPSSv.12.0 for Windows. При использовании параметрических методов статистического анализа предварительно определялось соответствие выборок закону нормального распределения. При наличии такого соответствия для сравнения данных использовали критерий Стьюдента–Фишера. В случае отклонения от нормального распределения выборок в сравнительном анализе использовали критерий Вилкоксона, Манна–Уитни. Для сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2.

Анализ результатов позволил выявить, что у пациентов второй группы, получавшей в сочетании со стандартной терапией ЯБДПК препарат Мексидол®, были лучше показатели самочувствия, активности (*табл.*), отмечалось снижение частоты жалоб. Клинико-эндоскопическая ремиссия также быстрее произошла во второй группе исследования.

Таблица. Оценка функционального психоэмоционального состояния больных с осложненным и неосложненным течением язвенной болезни

ГРУППЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ		
	САМОЧУВСТВИЕ	АКТИВНОСТЬ	НАСТРОЕНИЕ
Стандартная терапия* (n=56)	4,73±0,15	4,55±0,14	5,18±0,13
Стандартная терапия* + Мексидол® (n=54)	4,75±0,11	4,63±0,1	5,13±0,12
Достоверность отличий	p_{1-4}<0,05 p_{2-4}<0,05 p_{3-4}<0,05	p_{1-4}<0,05 p_{2-4}<0,05 p_{3-4}<0,05	–

*Пантопразол (Нольпаза) по 40 мг 2 раза/сут за 30 мин до еды; амоксициллин (Флемоксин) по 1000 мг 2 раза/сут; кларитромицин (Фромилид) по 500 мг 2 раза/сут.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При добавлении к стандартному лечению ЯБДПК препарата Мексидол® ускоряется заживление язвенного дефекта.
2. Во второй группе исследования (стандартная терапия + Мексидол®) у пациентов критерии эффективности лечения были достоверно выше, чем в первой (только стандартная терапия).
3. Состояние эмоциональной напряженности и тревожно-депрессивных черт личности, характерные для длительного течения заболеваний ЖКТ, были сильнее выражены в первой группе исследования, получавшей только стандартную терапию.

Все это свидетельствует об эффективности добавления препарата Мексидол® в комплексную схему лечения ЯБДПК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сугоняко Е.А., Петрова М.М., Цуканов В.В. и др. Определение качества жизни у больных с осложненным и неосложненным течением язвенной болезни. Терапия и диагностика заболеваний внутренних органов: материалы второго Сибирского конгресса «Человек и лекарство». Красноярск, 2004. С. 228–230.
2. Цуканов В.В., Сугоняко Е.А Эффективность эрадикации Helicobacter pyloriy пациентов с язвенными кровотечениями. Тезисы 6-го съезда Научного общества гастроэнтерологов России. М., 2006. С. 71.
3. Калинин А.В. Резистентность Helicobacter pylori к антибиотикам и пути ее преодоления. Место Де-Нола в современных схемах эрадикационной терапии. Терапевтический архив. 2001; 8: 73–75.
4. Beil W., Bierbaum S., Sewing K.F. Исследование механизма действия коллоидного субцитрата висмута. Взаимодействие с пепсином. Pharmacology. 1993; 7(2): 141–44.
5. Beil W., Birkholz C., Wagner S., Sewing K.F. Bismuth subcitrate and omeprazole inhibit Helicobacter pylori F1-ATPase. Pharmacology. 1995; 50(5): 333–37.
6. Dresow B., Fischer R., Gabbe E.E., Wendel J., Heinrich H.C. Bismuth absorption from 205Bi-labelled pharmaceutical bismuth compounds used in the treatment of peptic ulcer disease. Scand J Gastroenterol. 1992; 27(4): 333–36.

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ СИНДРОМЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ (ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

О.В. СМИРНОВА[1, 2], Н.М. ТИТОВА[2], Н.Г. ЕЛМАНОВА[1]

[1]Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»

[2]Сибирский Федеральный университет

Цель исследования – изучение действия *in vitro* больших доз (1200 мг) антиоксидантного препарата Мексидол® на активность ферментов системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты (ПОЛ–АОЗ) у больных механической желтухой (МЖ) различного генеза.

Материал и методы. Объектом исследования стали 10 больных МЖ доброкачественного генеза и 10 больных МЖ злокачественного генеза с уровнем билирубина в крови более 200 мкмоль/л и 125 практически здоровых добровольцев (контрольная группа). Использовались спектрофотометрические методы определения ПОЛ–АОЗ в эритроцитах и сыворотке крови. Было доказано наличие у всех пациентов с МЖ независимо от генеза наличие оксидативного стресса и антиоксидантной недостаточности.

Результаты и заключение. Доклиническое назначение Мексидола® в больших дозах (1200 мг) корректирует оксидативный стресс у больных МЖ тяжелого течения вне зависимости от генеза, снижая показатели коэффициента окислительного стресса (КОС) с 7,6 до 3,8 при МЖ доброкачественного генеза и с 8,3 до 5,4 при МЖ злокачественного генеза. Мексидол оказал метаболическое (повысил активность ферментов АОЗ), антиоксидантное (снизились показатели КОС), дезинтоксикационное (уменьшил влияние высоких доз билирубина на клетки крови) действие.

Ключевые слова: механическая желтуха, оксидативный стресс, Мексидол®.

Синдром механической желтухи – тяжелое хирургическое осложнение, возникающее при наличии препятствия для оттока желчи в двенадцатиперстную кишку. По генезу различают механическую желтуху доброкачественного генеза, чаще вызванную желчнокаменной болезнью, и злокачественную, этиологией которой являются злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта. При длительной обструкции желчевыводящих путей происходит нарушение гемодинамики с дальнейшим развитием ишемии патологической области. Считается, что главное патологическое воздействие на организм больного при механической желтухе оказывает эндотоксикоз. Традиционно первым из токсинов считают билирубин. Но список токсикантов этим не исчерпывается. По литературным данным, именно множество токсических агентов и приводит к размытию клинической картины, затруднению в диагностике эндотоксикоза и, как следствие, несвоевременному назначению соответствующей терапии.

Осложнения при механической желтухе разнообразны, все патоморфологические изменения способствуют развитию синдрома полиорганной недостаточности. По мнению ряда отечественных и зарубежных авторов, причина кроется в том, что осложнения развиваются при участии нескольких механизмов:

- холестазе с развитием печеночно-клеточной недостаточности;
- нарушении системы детоксикации организма человека;
- резком увеличении содержания в крови и тканях продуктов оксидантного стресса;
- нарушении иммунного ответа и развитии инфекций;
- микроциркуляционном и реперфузионном механизме нарушения метаболизма.

Вследствие этого осложнения таких больных не только разнообразны, но и могут быть растянуты по временным промежуткам. В особенно тяжелых случаях печеночно-клеточная недоста-

точность переходит в полиорганную недостаточность и приводит к летальному исходу.

Учитывая роль оксидантного стресса в прогрессировании механической желтухи, **целью** нашего исследования стало изучение действия *in vitro* больших доз (1200 мг) препарата Мексидол® на активность ферментов системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты (ПОЛ–АОЗ) у больных механической желтухой различного генеза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были 20 больных механической желтухой (МЖ) тяжелой степени (уровень билирубина >200 мкмоль/л) в возрасте от 42 до 55 лет (средний возраст 50,5±3,7 лет): у 10 из них из них выявлялась МЖ доброкачественного, у остальных 10 пациентов – злокачественного генеза.

Контрольную группу составили 125 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой. Обследование больных и практически здоровых людей проводилось с разрешения этического комитета «НИИ медицинских проблем Севера» Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», при этом каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование. Материалом исследования служила венозная кровь, которая забиралась в пробирки с гепарином у больного натощак при поступлении в стационар до проведения патогенетической терапии.

Использовались спектрофотометрические методы ***определения показателей прооксидантной и антиоксидантной систем***. С этой целью плазму замораживают и позже исследуют. Эритроцитарную массу отмывают в физрастворе и также замораживают для последующих исследований.

Также проводилось определение содержания ***диеновых конъюгатов*** (ДК). Принцип метода основан на интенсивном поглощении конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов в области 232 нм. Измерения производились на спектрофотометре СФ-56. Для расчета ДК использовался молярный коэффициент экстинкции: $K=2{,}2 \cdot 10^5$ Моль$^{-1}$см$^{-1}$. Содержание ДК выражали в мкмоль/л.

Известно, что в липидных системах в результате перекисного окисления липидов (ПОЛ) образуется ***малоновый диальдегид*** (МДА), взаимодействие которого с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК) приводит к образованию хромогена с максимумом поглощения в красной области видимого спектра при длине волны 532 нм. Расчет содержания МДА проводят с учетом коэффициента молярной экстинкции образовавшегося хромогена, равного $1{,}56 \cdot 10^5$М$^{-1}$см$^{-1}$, и выражают в мкмоль/г Hb (если определение проводят в эритроцитах) или в мкмоль/л (если определение проводят в плазме):

$$C = \frac{D523 \times V_{р.с.} \times 1000}{V_{пр.} \times Ɛ \times Б \times d}$$

Принцип ***определения активности супероксиддисмутазы*** (СОД) основан на ингибировании реакции аутоокисления адреналина в щелочной среде в присутствии этого антиоксидантного фермента. Об интенсивности аутоокисления адреналина судили по динамическому нарастанию поглощения при длине волны 347 нм, обусловленному накоплением продукта окисления, не описанного ранее в литературе, и опережающему по времени образованию адренохрома с максимумом поглощения при 480 нм:

$$\text{Ед. активности СОД/гHb} = \frac{(E_x - E_o)}{Ex} \times \frac{(100\% \times F \times V \times 1000)}{(50 \times v \times d \times C)},$$

где (Ex – Eo) ÷ Ex × (100% ÷ 50) – единица активности на мл плазмы.

Определение активности каталазы (САТ) основано на образовании окрашенного в желтый цвет комплекса не разрушенной в ходе каталазной реакции перекиси водорода с молибдатом аммония. Активность каталазы рассчитывают по формуле:

$$A = \frac{\Delta A/C \times V \times f}{t \times v \times d \times K \times Hb \times 60}$$

Определение коэффициента окислительного стресса (КОС) проводилось при помощи расчета интегрального коэффициента по соотношению про- и антиоксидантных факторов:

$$КОС = \frac{(ДКi/ДКn) \times (КД \text{ и } СТi/КД \text{ и } СТn) \times (ТБК - АПi/\ ТБК - АПn)}{(СОДi/СОДn) \times (GSHi/GSHn) \times (\alpha\text{-токоферолі}/\alpha\text{-токоферолn}) \times (\text{ретинол}_i/\text{ретинол}_n)},$$

где i – уровни показателей обследуемых пациентов; n – уровни показателей сравнительной группы; при КОС >1 регистрируют развитие окислительного стресса.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью Statistica 7.0 (StatSoft, USA). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для непараметрических данных вычисляли медиану (Me) и интерквартильный размах (C_{25}–C_{75}). Достоверность различий ($p < 0{,}05$) между показателями независимых выборок оценивали по критерию Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Содержание ДК, МДА и активность ферментов антиоксидантной системы имеют важное диагностическое значение для оценки уровня АФК в крови и перекисного окисления липидов. При самых различных заболеваниях наблюдается изменение содержания АФК и продуктов перекисного окисления липидов. Мы изучили особенности ПОЛ-АОЗ у больных с синдромом механической желтухи доброкачественного и злокачественного генеза тяжелого течения (с уровнем билирубина в крови более 200 мкмоль/л) (*табл. 1*).

Содержание диеновых конъюгатов увеличено у всех больных МЖ по сравнению с контрольной группой, при этом показатель ДК у больных МЖ злокачественного генеза был в 2 раза выше нормальных значений.

МДА – соединение крайне реакционно способное, содержащее две альдегидные группы, тем самым способное вступать в реакцию с различными соединениями, содержащими NH_2-группы (белки, липиды и т.д.). МДА может модифицировать белки, в том числе ферменты антиоксидантной системы. Модификация ферментов, как правило, ведет к снижению их активности.

Повышенное содержание МДА в эритроцитах всех больных МЖ относительно практически здоровых лиц свидетельствует об избыточной продукции АФК эритроцитами, поскольку известно, что процессы ПОЛ запускаются взаимодействием АФК с полиненасыщенными жирными кислотами гидрофобной части мембран. Таким образом, у всех больных МЖ вне зависимости от генеза при тяжелом течении увеличены первичные и конечные продукты ПОЛ, что свидетельствует о преобладании прооксидантных процессов при МЖ.

Ключевым ферментом АОС служит СОД. Она относится к классу окислительно-восстановительных ферментов и присутствует в значительных количествах практически во всех про- и эукариотических клетках. В организме человека СОД обнаружена во всех органах и тканях, причем особенно высока внутриклеточная ее концентрация. В крови фермент находится в следовых концентрациях, при экзогенном введении чрезвычайно быстро (в течение 5–10 мин) выводится в неизменном виде почками.

Основная функция СОД – ускорение реакции дисмутации супероксидных радикалов, образующихся в ходе биологического окисления. Фермент обеспечивает превращение супероксиданиона-радикала в менее активный окислитель – перекись водорода. Образующаяся H_2O_2 элиминируется каталазой до двух молекул воды и молекулы кислорода. СОД обладает узкой субстратной специфичностью, действие ее направлено только на полувосстановленную молекулу кислорода.

Каталаза представляет собой гемсодержащий фермент с молекулярной массой 250 кДа. Так же, как и СОД, каталаза присутствует во всех клетках организма, однако ее уровень в различных тканях не одинаков. Высокое содержание каталазы обнаружено в эритроцитах, почках, печени. В пероксисомах фермент составляет до 40% всего белка.

Таблица 1. Показатели системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты (ПОЛ–АОЗ) у больных механической желтухой доброкачественного и злокачественного генеза по сравнению с контрольной группой (Me, C_{25}–C_{75})

ПОКАЗАТЕЛИ	КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА, N=125 (1)		БОЛЬНЫЕ МЖ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОГО ГЕНЕЗА, N=10 (2)		БОЛЬНЫЕ МЖ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ГЕНЕЗА, N=10 (3)	
	ME	C_{25}–C_{75}	ME	C_{25}–C_{75}	ME	C_{25}–C_{75}
ДК, мкмоль/л	2,15	1,41–2,34	4,1	2,99–5,2	4,7	2,87–6,3
			p_{1-2} <0,05		p_{1-3} <0,05	
МДА, мкмоль/1 г белка	1,6	0,96–2,24	2,85	2,27–3,41	2,8	2,5–3,7
			p_{1-2} <0,05		p_{1-3} <0,05	
СОД, ед./мин/1 г белка	204,41	151,05–250,32	147,6	131,9–166,1	163,4	144,9–169,4
			p_{1-2} <0,05		p_{1-3} <0,05	
САТ, мкмоль/с/1 г белка	0,27	0,16–0,39	0,17	0,13–0,2	0,16	0,14–0,18
			p_{1-2} <0,05		p_{1-3} <0,05	

Примечания: МЖ – механическая желтуха; ДК – диеновые конъюгаты; МДА – малоновый диальдегид; СОД – супероксиддисмутаза; САТ – каталаза.

Одна молекула каталазы за 1 с разлагает 44 000 молекул перекиси водорода. Активность каталазы зависит от соотношения числа дисульфидных связей к количеству сульфгидрильных групп в молекуле фермента, которые участвуют в образовании активного центра. По химическому составу каталаза является гемопротеином и состоит из 4 идентичных субъединиц, каждая из которых в качестве простатической группы содержит гем с трехвалентным железом.

Для оценки антиоксидантного статуса в эритроцитах здоровых людей и больных МЖ определяли активность цитозольной СОД и каталазы, представляющих фактически бифункциональную систему, работающую в тандеме: пероксид водорода, образующийся в реакции, катализируемой СОД, далее эффективно устраняется каталазой. В эритроцитах человека и СОД, и каталаза проявляют высокую каталитическую активность. У всех больных МЖ снижена активность супероксиддисмутазы по сравнению с контрольной группой.

СОД участвует в устранении первичной активной формы кислорода – супероксиданион-радикала, выступающего пусковым звеном каскада свободно-радикальных реакций. Исходя из вышесказанного, можно предположить, что в эритроцитах больных высок уровень аутоокисления гемоглобина.

Содержание каталазы у больных МЖ доброкачественного и злокачественного генеза снижено относительно контрольной группы. Таким образом, при МЖ, независимо от генеза заболевания, отмечается сниженная активность антиоксидантных ферментов, вероятно, обусловленная эндотоксикозом из-за билирубинемии.

Коэффициент окислительного стресса (КОС) у больных МЖ доброкачественного генеза равен 7,6, у пациентов с МЖ злокачественного генеза – 8,3. Повышенный КОС свидетельствует о выраженности оксидантного стресса и антиоксидантной недостаточности. Все это определяет возможность использования антиоксидантной терапии для коррекции выявленных нарушений. В качестве антиоксиданта в доклиническом эксперименте использовался Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат) в высоких дозах (1200 мг). Он был добавлен в цельную кровь тех же больных МЖ доброкачественного и злокачественного генеза до патогенетической терапии. Кровь с добавленным препаратом отстаивалась на столе при комнатной температуре в течение 3 ч. В дальнейшем мы определи активность продуктов ПОЛ-АОЗ в экспериментальном образце больных МЖ (*табл. 2*).

Активность ферментов СОД и каталазы в экспериментальных образцах с Мексидолом® возросла по сравнению с исходными значениями, при этом показатели у больных МЖ доброкачественного генеза не отличались от параметров контрольной группы, а у больных МЖ злокачественного генеза также приблизились к нормальным значениям. КОС у больных МЖ доброкачественного генеза составил 3,8, у пациентов с МЖ злокачественного

Таблица 2. Показатели системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты (ПОЛ–АОЗ) в экспериментальных образцах цельной крови с добавлением препарата Мексидол® у больных механической желтухой доброкачественного и злокачественного генеза по сравнению с контрольной группой (Me, C_{25}–C_{75})

ПОКАЗАТЕЛИ	КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА, N=125 (1)		БОЛЬНЫЕ МЖ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОГО ГЕНЕЗА, N=10 (2)		БОЛЬНЫЕ МЖ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ГЕНЕЗА, N=10 (3)	
	Me	C_{25}–C_{75}	Me	C_{25}–C_{75}	Me	C_{25}–C_{75}
ДК мкмоль/л	2,15	1,41–2,34	4,1	2,97–5,3	4,7	2,82–6,5
			p_{1-2} <0,05		p_{1-3} <0,05	
МДА, мкмоль/1 г белка	1,6	0,96–2,24	2,85	2,42–3,81	2,8	2,6–3,9
			p_{1-2} <0,05		p_{1-3} <0,05	
СОД, ед./мин/1 г белка	204,41	151,05–250,32	212,8	164,1–274,6	187,3	144,1–199,2
					p_{1-3} <0,05	
САТ, мкмоль/с/1 г белка	0,27	0,16–0,39	0,24	0,12–0,43	0,20	0,15–0,39
					p_{1-3} <0,05	

Примечания: МЖ – механическая желтуха; ДК – диеновые конъюгаты; МДА – малоновый диальдегид; СОД – супероксиддисмутаза; САТ – каталаза.

генеза – 5,4. Проявления оксидативного стресса были уменьшены действием медикаментозного антиоксиданта.

Таким образом, Мексидол® в больших дозах (1200 мг) повысил активность ферментов АОЗ, помог преодолеть токсическое действие билирубинемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало наличие оксидантного стресса и антиоксидантной недостаточности у больных МЖ доброкачественного и злокачественного генеза тяжелого течения. Доклиническое назначение препарата Мексидол® в больших дозах (1200 мг) корректирует оксидативный стресс у больных МЖ тяжелого течения вне зависимости от генеза, снижая показатели КОС с 7,6 до 3,8 у больных МЖ доброкачественного генеза и с 8,3 до 5,4 у пациентов с МЖ злокачественного генеза. Препарат продемонстрировал метаболическое (повышение активности ферментов АОЗ), антиоксидантное (снижение показателей КОС), дезинтоксикационное (уменьшение влияния высоких доз билирубина на клетки крови) действие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ветшев П.С. Диагностический подход при обтурационной желтухе. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999. № 6. С. 18–24.
2. Гальперин Э.И. Классификация тяжести механической желтухи. Анналы хирургической патологии. 2012. Т. 17. № 2. С. 26–33.
3. Данилов М.В., Глабай В.П., Кустов А.Е. и соавт. Хирургическое лечение больных механической желтухой опухолевой этиологии. Анналы хирургической гепатологии. 1997. Т. 2. С. 110–116.
4. Ившин В.Г. Малоинвазивные методы декомпрессии желчных путей у больных механической желтухой. Под ред. В.Г. Ившина, О.Д. Лукичева. Тула: Гриф и К, 2003. 182 с.
5. Костюченко А.Л., Семиголовски Н.Ю. Современные реальности клинического применения антигипоксантов. ФАРМиндекс: ПРАКТИК. 2002. Вып. 3. С. 102–122.
6. Малышев В.Д., Потапов А.Ф., Трепилец В.Е. и соавт. Нарушение процессов перекисного окисления липидов у хирургических больных на этапах лечения. Анестезиология и реаниматология. 1994. № 6. С. 53–59.
7. Мачулин Е.Г. Механическая желтуха неопухолевого генеза. Минск, 2000. 105 с.
8. Патютко Ю.И., Котельнико А.Г. Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны. М., 2007. 448 с.
9. Расулов В.И., Хаматов Р.К., Сонголов Г.И. и соавт. Комплексное лечение больных местно-распространенным раком головки поджелудочной железы. Анналы хирургической гепатологии. 2013. № 2. С. 75–89.
10. Смирнова О.В., Титова Н.М., Елманова Н.Г. Особенности хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов больных механической желтухой доброкачественного генеза. Российский иммунологический журнал. 2015. Т. 9(18). № 2 (1). С. 313–315.
11. Смирнова О.В., Титова Н.М., Манчук В.Т., Елманова Н.Г. Особенности цитокиновой регуляции у больных механической желтухой различного генеза. Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4. – С. 425.
12. Смирнова О.В., Титова Н.М., Манчук В.Т., Елманова Н.Г., Кочетова Л.В., Пахомова Р.А. Особенности клеточного звена иммунитета у больных механической желтухой доброкачественного генеза в зависимости от уровня билирубина. Фундаментальные исследования. 2015. № 2 (ч. 10). С. 2174–2179.
13. Файнштейн И.А., Нечушкин Н.И. Кукушкин А.В. и соавт. Рак головки поджелудочной железы и окклюзия чревного ствола. Выбор вмешательства. Анналы хирургической гепатологии. 2011. № 1. С. 110–112.
14. Шукевич Л.Е., Шукевич Д.Л., Григорьев Е.В. Новый подход к диагностике эндогенной интоксикации при абдоминальном сепсисе. Мат. 4-й Междунар. конф. «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии. М., 2004. С. 92– 94.

МЕКСИДОЛ®
В СПОРТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ СПОРТСМЕНОВ С ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

С.А. СИМАКОВА
ГАУЗ «Городская поликлиника № 10», г. Казань

Цель исследования – оценить влияние препарата Мексидол® на физическую работоспособность спортсменов с вегетативной дисфункцией.

Материал и методы. В клинических наблюдениях обследовано 30 спортсменов-тяжелоатлетов мужского пола в возрасте 18 лет с уровнем мастерства от кандидата в мастера спорта до мастера спорта международного класса. Мексидол® назначался внутривенно струйно в дозе 100 мг (2 мл) 2 раза в сутки на протяжении 14 дней, затем атлеты переводились на таблетированную форму препарата: начальная дозировка была равна 125 мг 2 раза в сутки, с постепенным повышением до получения терапевтического эффекта до 250 мг 3 раза в сутки. Длительность приема составляла 4 нед. До начала, на 14–15-й день и через 6 нед терапии проводилась оценка вегетативных расстройств, вегетативная реактивность и вегетативное обеспечение деятельности, проба Мартине–Кушелевского, теппинг-тест.

Результаты. После проведения курса лечения Мексидолом® спортсмены отмечали снижение симптомов ВСД и улучшение общего состояния. Выявлено повышение скорости адаптации организма к физической нагрузке и повышение силы нервной системы.

Заключение. Применение препарата Мексидол® способствует ускорению восстановления работоспособности спортсменов и хорошо переносится спортсменами при 6-недельном курсе применения в ежесуточной дозе до 750 мг.

Ключевые слова: антиоксиданты, свободные радикалы, перекисное окисление липидов, спорт, нейропсихотропное действие, восстановление работоспособности, Мексидол®.

Вегетативная дистония (вегетососудистая дистония, ВСД) – синдром, объединяющий разнообразные нарушения вегетативных функций, обусловленный расстройством их регуляции. Термин «дистония» отражает традиционные представления о нарушении баланса активности (тонуса) симпатической и парасимпатической части вегетативной нервной системы как источнике вегетативных расстройств. В клинической практике термин ВСД обычно используют для обозначения вегетативных расстройств, связанных с дисфункцией центральных надсегментарных вегетативных структур, часто сопровождающихся эмоциональными нарушениями. В подобных случаях используют и другой термин – «психовегетативный синдром» [2].

Среди основных причин формирования вегетативных расстройств у спортсменов можно выделить:

- конституциональную предрасположенность;
- гормональные перестройки периода;
- хронический стресс от высоких физических и психических нагрузок;
- невротические расстройства;
- наличие различных соматических болезней – гипертонической и язвенной болезней, бронхиальной астмы, вертеброгенных заболеваний;
- перенесенные травмы;
- использование допингов;
- нарушения биологических ритмов;
- хроническое воздействие интоксикантов (алкоголь, табак и др.) [3].

Все эти факторы влияют на состояние системной регуляции и предъявляют к организму высокие требования в смысле его адаптационных возможностей. Лабильность вегетативной регуляции определяет функциональные резервы вегетативной нервной системы и других компонентов интегративно-регуляторной системы организма. Если предъявляемые требования превышают адаптационные возможности организма, то происходит сбой механизмов регуляции, что

проявляется вегетативной дисфункцией. Если негативные факторы продолжают действовать, то появляются вегетативные расстройства, которые могут иметь разные клинические манифестации и формы. В то же время вегетативные нарушения в качестве самостоятельных заболеваний выступают достаточно редко. Эти расстройства обычно вторичны и сопровождают соматические, психические и другие болезни [1].

Цель исследования – оценить влияние препарата Мексидол® на физическую работоспособность спортсменов с вегетативной дисфункцией.

Исходя из поставленной цели, в задачи исследования входило:

- определить исходный вегетативный статус спортсменов;
- оценить сравнительную эффективность действия Мексидола® на организм спортсмена и на физическую работоспособность.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В клинических наблюдениях обследовано 30 спортсменов-добровольцев мужского пола в возрасте 18 лет с уровнем мастерства от кандидата в мастера спорта до мастера спорта международного класса. Для проведения исследования были выбраны спортсмены сборной команды, занимающиеся тяжелой атлетикой. Стаж занятий составлял 3–6 лет. Исследование проходило в базовый период тренировочного процесса, характеризующегося выполнением интенсивных физических нагрузок, на учебно-спортивных базах сборных команд.

В исследование не включались спортсмены младше 18 лет.

Ввиду того что внутривенные инфузии объемом больше 50 мл в спорте запрещены, Мексидол® назначался внутривенно струйно в дозе 100 мг (2 мл) 2 раза в сутки на протяжении 14 дней. Затем спортсмены переводились на таблетированную форму препарата: начальная дозировка была равна 125 мг 2 раза в сутки, с постепенным повышением до получения терапевтического эффекта до 250 мг 3 раза в сутки. Длительность приема составляла 4 нед. Обследование проводилось до начала, на 14–15-й день и через 6 нед указанной терапии.

Параллельно участники исследования применяли ВСАА, калия и магния аспарагинат, креатин, поливитамины, протеин, изотонические напитки.

В процессе проведения клинических исследований и наблюдений использовали следующие методики:

- шкалу оценки вегетативных расстройств, оценивающую 11 признаков вегетативной дистонии;
- для исследования исходного вегетативного тонуса применяли индекс Кердо (ИК) и таблицу Вейн А.М. и соавт.;
- для оценки вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности проводили тест с дозированной физической нагрузкой (20 приседаний за 30 с – проба Мартине–Кушелевского);
- теппинг-тест (определение свойств нервной системы по психомоторным показателям).

Полученные данные в ходе исследования были обработаны на персональном компьютере с помощью табличных процессоров и электронных таблиц (Excel).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходный вегетативный тонус у спортсменов в 39,8% случаев был представлен вегетативным равновесием (эйтонией), у 31,0% обследованных атлетов выявлялось преобладание симпатического типа регуляции, в 29,2% случаев определялся парасимпатический тип регулирования. ВСД был выявлен у 13% спортсменов.

Симптомы вегетативной дисфункции, выявленные при опросе и осмотре спортсменов до начала терапии, приведены на *рис. 1.*

После проведения курса лечения Мексидолом® спортсмены отмечали снижение симптомов ВСД и улучшение общего состояния. Наибольшей коррекции поддавались цереброваскулярные

Рис. 1. Симптомы вегетативной дисфункции у участников исследования до начала терапии

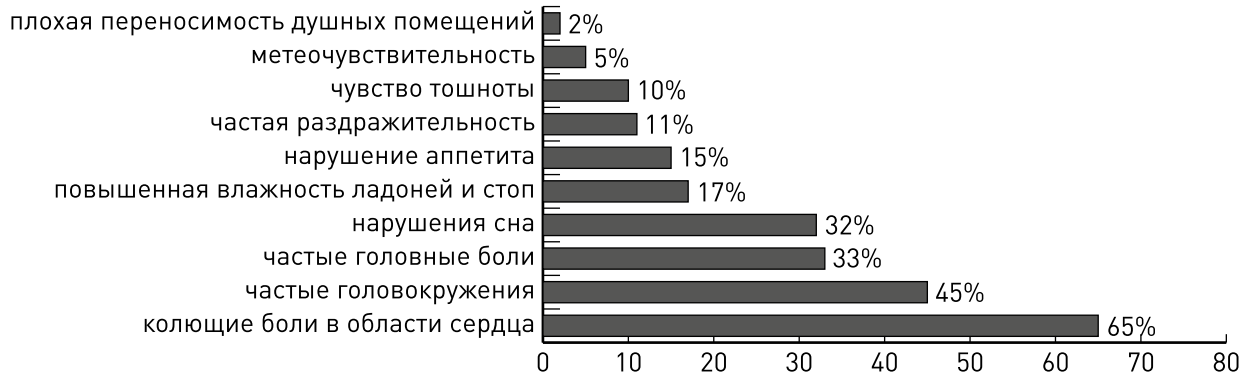
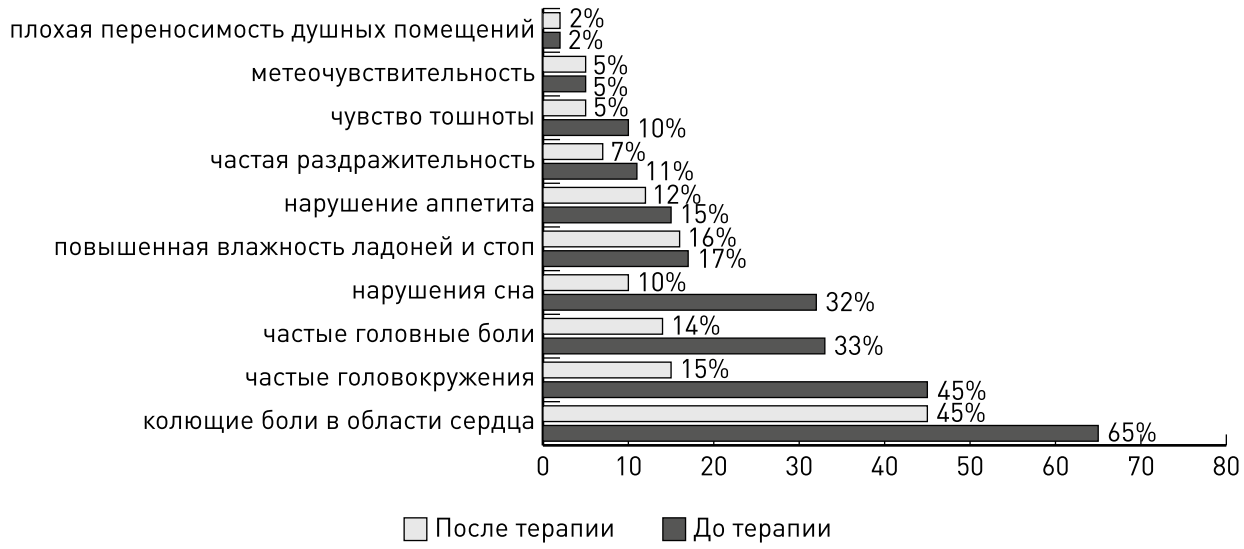


Рис. 2. Симптомы вегетативной дисфункции у участников исследования после терапии препаратом Мексидол®



симптомы – головокружение, головные боли, нарушение сна (*рис. 2*).

Более точная оценка, которая стала возможна посредством использования специальной таблицы, показала, что преобладание парасимпатических влияний встречается у 65,6% обследованных спортсменов, а симпатических – у 34,4%.

Проба Мартине–Кушелевского позволяет оценивать скорость адаптации организма к физической нагрузке, а также уточнить время, необходимое на восстановительные процессы. С ее помощью измеряются вегетативные показатели организма, такие как артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое и после нагрузки, на основании полученных показателей определяется время восстановления ЧСС и АД, расчет изменений систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, устанавливается благоприятный или неблагоприятный тип реакции организма ребенка, подростка на нагрузку.

Методика проведения пробы Мартине–Кушелевского: в состоянии покоя определяют ЧСС (по 10-секундным отрезкам) и измеряют АД. Затем обследуемый выполняет 20 глубоких приседаний за 30 с с вытянутыми вперед руками. После выполнения нагрузки обследуемый садится, и в течение каждой из 3 мин восстановительного периода у него регистрируются показатели пульса за первые и последние 10 с, а в промежутке между 11-й и 49-й с измеряется АД. Во время выполнения и после завершения пробы изучается тип регуляции сердечно-сосудистой системы с оценкой показателей дозированной физической нагрузки.

Неблагоприятный по реакции на нагрузку (низкий уровень адаптации) тип определили у 8% обследованных спортсменов. Исследование пульса у 7% обследованных спортсменов показало различные отклонения в работе сердца: тахикардию (6,3%), наличие экстрасистол (0,7%), брадикардию (3%). Превышение нормальных показателей АД в состоянии покоя было отмечено у 6,7% спортсменов.

После терапии Мексидолом® у спортсменов, имеющих признаки вегетативной дисфункции, также проведена проба Мартине–Кушелевского (*табл. 1*). После применения препарата улучшается реакция организма спортсменов на физическую нагрузку и увеличивается восстановление работоспособности на 16,9%.

Сила нервных процессов является показателем работоспособности нервных клеток и нервной системы в целом. Сильная нервная система

Таблица 1. Реакции сердечно-сосудистой системы на пробу Мартине–Кушелевского до и после применения препарат Мексидол®

ОЦЕНКА РЕАКЦИИ	ПРОЦЕНТ СПОРТСМЕНОВ БЕЗ ТЕРАПИИ, %	ПРОЦЕНТ СПОРТСМЕНОВ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ, %
Благоприятная	65	76
Допустимая	27	21
Неблагоприятная	8	3

Таблица 2. Результаты теппинг-теста (определение силы нервной системы) до и после применения препарат Мексидол®

ВАРИАНТ ДИНАМИКИ МАКСИМАЛЬНОГО ТЕМПА ДВИЖЕНИЯ РУК	ПРОЦЕНТ СПОРТСМЕНОВ ДО ТЕРАПИИ, %	ПРОЦЕНТ СПОРТСМЕНОВ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ, %
Выпуклый (сильный) тип*	25	25
Ровный (средний) тип**	15	16
Нисходящий (слабый) тип***	35	25
Промежуточный (средне-слабый) тип****	25	34

Примечания: * – темп нарастает до максимального в первые 10–15 с работы, в последующем – к 25–30 с; ** – максимальный темп удерживается примерно на одном уровне в течение всего времени работы; *** – максимальный темп снижается уже со второго 5-секундного отрезка и остается на сниженном уровне в течение всей работы. Разница между лучшим и худшим результатом составляет больше 8 точек; **** – темп работы снижается после первых 10–15 с. Разница между лучшим и худшим результатами не превышает 8 точек. При этом возможно периодическое возрастание и убывание темпа (волнообразная кривая).

выдерживает большую по величине и длительности нагрузку, чем слабая. Для определения силы нервной системы проводился теппинг-тест, основанный на определении динамики максимального темпа движения рук. Опыт проводился последовательно сначала правой, а затем левой рукой. Полученные результаты отражены в *табл. 2.* Из нее видно, что через 6 нед терапии Мексидолом® и повторного теппинг-тест часть спортсменов улучшила свой результат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Применение препарата Мексидол® способствует ускорению восстановления работоспособности спортсменов, о чем свидетельствуют данные пробы Мартине–Кушелевского.
2. Мексидол® эффективно сочетается с другими лекарственными средствами и биологически активными добавками.
3. Мексидол® хорошо переносится спортсменами при 6-недельном курсе применения в ежесуточной дозе до 750 мг.
4. Необходимы дальнейшие исследования эффектов препарата у спортсменов с включением большего количества атлетов, занимающихся различными видами спорта, и использованием дополнительных видов обследования (оценка вариабельности сердечного ритма, восстановительного периода, стресс-тест, ЭКГ и др.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Autonomic disorders: clinical picture, diagnostics, treatment. Ed. A.M. Wayne. M.: OOO «Medical News Agency», 2003.
2. Bibikova L.A., Yarilov S.V. Systemic Medicine. The path from problem to solution. SPb.: NIIKh SPb un-ta, 2000.
3. Власенко Р.Я., Антипов А.П., Шабаев В.С. Оценка вегетативного статуса спортсменов лыжников с различной гендерной принадлежностью и личностной диспозицией. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2015. Т. 10. № 1. С. 268–272.
4. Гувакова И.В., Кузнецова Л.А. Нарушения вегетативного статуса у спортсменов ациклических видов спорта и их коррекция средствами технологии игрового биоуправления. Бюллетень сибирской медицины. 2010. Т. 9. № 2. С. 68–72.
5. Иорданская Ф.А., Юдинцева М.С. Мониторинг и функциональная подготовленность высококвалифицированных спортсменов в процессе учебно-тренировочной работы и соревновательной деятельности: монография. М.: Советский спорт, 2006. С. 184 с.
6. Леготкина Л.Р., Лопатина А.Б. Основные проблемы функционирования организма юных спортсменов и влияние их на спортивную подготовленность. Современные наукоемкие технологии. 2016. № 10-1. С. 166–170.
7. Макарова Г.А. Спортивная медицина: учебник. М.: Советский спорт, 2003.
8. Макарова Г.А. Фармакологическое сопровождение спортивной деятельности. Реальная эффективность и спорные вопросы. М.: Советский спорт, 2013.
9. Пейдж К., Кертис М., Уокер М., Хоффман Б. Фармакология: клинический подход – Клайв Пейдж. М.: Логосфера, 2012.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В СПОРТИВНОЙ ПРАКТИКЕ

В.В. ХРАМОВ, И.А. АМИРОВА, А.Ю. ПОЛЯНИНА
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Цель исследования – изучить продуктивность применения препарата Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат) у спортсменов, занимающихся дисциплинами с преимущественным упором на выносливость и координацию.

Материал и методы. Проведено анкетирование 34 квалифицированных спортсменов, занимающихся циклическими (бег на средние и длинные дистанции, плавание) и сложнокоординационными (парусный спорт, пулевая стрельба) видами спорта, в возрасте от 16 до 28 лет, которые принимали Мексидол® на базово-развивающем и восстановительных этапах спортивной подготовки в ходе годичного макроцикла. Вопросы анкеты предусматривали самооценку функционального состояния, успешности соревновательной деятельности в связи с использованием ряда немедикаментозных и фармакологических средств (включая Мексидол®). Исследовались корреляции положительного, индифферентного и отрицательного влияния проводимых мероприятий на спортивные результаты и функциональное состояние спортсменов.

Результаты. Подавляющее большинство респондентов дали «положительную» и «скорее, положительную» оценки эффективности проводимых мероприятий медико-биологического обеспечения, включая применение препарата Мексидол® для соревновательной деятельности и собственного функционального состояния. Независимо от спортивной специализации и гендерной принадлежности положительные эффекты от проводимых мероприятий отмечали респонденты старшей возрастной группы (23–28 лет).

Заключение. Обоснована целесообразность применения препарата Мексидол® в видах спорта с преимущественным развитием качеств выносливости, координации на базово-развивающем, предсоревновательном и соревновательном этапах, а также в ходе срочного постнагрузочного восстановления. Представляет интерес изучение возможностей рассматриваемого препарата для оптимизации процессов меридиональной и климатической адаптации спортсменов.

Ключевые слова: антиоксидантный и антигипоксантный эффекты, профилактика патологического ремоделирования миокарда, ноотропное действие, постнагрузочное восстановление, хемореактомный анализ, Мексидол®.

Современное состояние фармакологического обеспечения российского спорта стимулирует необходимость поиска новых эффективных средств, не входящих в черный список мирового антидопингового агентства WADA. При этом востребованными оказываются как свежие разработки, так и ранее хорошо известные препараты, рассматриваемые зачастую в несколько ином качестве, а также оригинальные методики их сочетанного и комплексного применения.

К активным веществам, не запрещенным в большом спорте, относится в том числе 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС), который является действующим началом препарата Мексидол®.

БИОХИМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА

Вследствие ингибирования свободно-радикальных процессов (подавление перекисного окисления липидов, повышение активности супероксидоксидазы и соотношения «липид–белок», улучшение структуры и функций клеточной мембраны) ЭМГПС относят к антигипоксантам и антиоксидантам-мембранопротекторам. Подобные средства традиционно востребованы в видах спорта с преимущественным упором на выносливость, поскольку нацелены на поддержание оптимального состояния антиоксидантного ресурса конкретного пациента, а именно активности белков антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионсинтетазы и др.).

Перспективной представляется способность ЭМГПС сохранять морфологическую целостность структур спортивного сердца в ходе нормализации метаболических процессов и стабилизации его сократительной функции в условиях кислородного долга. Это дает возможность снизить риск проявлений систолической и диастолической дисфункции левого желудочка в условиях интервальной тренировки («нагрузка объемом» и т.п.). В свою очередь, поддержание структурно-функциональной организации мембраны кардиомиоцитов сохраняет активность мембранных ферментов – фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы. За счет активации энергосинтезирующей функции митохондрий и, в частности, синтеза креатинфосфата и АТФ снижается степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса при нагрузочной гипоксии, поддерживается способность к компенсаторной активации аэробного гликолиза и окислительно-восстановительных процессов в митохондриях как миокарда, так и скелетной мускулатуры на фоне продолжительных субмаксимальных нагрузок циклического характера.

В контексте своего влияния на ЦНС Мексидол® имеет потенциал к ускоренному освоению и оптимальной реализации имеющихся двигательных качеств в сложнокоординационных видах спорта и единоборствах.

Хемореактомное моделирование действия ЭМГПС на основе методологических подходов постгеномной фармакологии показывает, что это вещество может характеризоваться рядом ноотропных фармакологических свойств. В частности, мягкое стрессопротекторное и психоэнергизирующее действие препарата обусловлено поддержанием в активном состоянии бензодиазепинового, ГАМК- и ацетилхолинового рецепторных комплексов, что, помимо сохранения структурно-функциональной организации биомембран, способствует улучшению синоптической передачи, транспорту нейромедиаторов и поддержанию оптимальной концентрации дофамина в головном мозге. Итоговые эффекты активизации кровоснабжения, метаболизма и взаимосвязи структур ЦНС позволяют рассматривать ЭМГПС как перспективное в спортивной практике ноотропное средство. При этом более выраженная по сравнению с рядом средств схожего действия (глицин, пирацетам, семакс и др.) нейтральность по отношению к серотониновым и дофаминовым рецепторам означает, что ЭМГПС не будет способствовать резким колебаниям настроения у спортсменов, склонных как к предстартовому возбуждению, так и апатии.

Активация ЭМГПС никотиновых рецепторов ацетилхолина типа $\alpha_4\beta_2$ нормализует процессы пресинаптического и постсинаптического возбуждения холинергических синапсов, что также способствует нейропротекции, в частности, нормализует сон и улучшает внимание. Эти качества позволяют говорить о возможности использования Мексидола® как средства оптимизации процессов меридиональной адаптации при перемещениях как в восточном, так и западном направлениях на 3–4 часовых пояса и более, а также адаптации к резкой смене климата, связанной с изменением температурного режима и высоты над уровнем моря.

Кроме того, ЭМГПС способен повышать выживаемость нейронов, а также стимулировать рост нейритов и регенерацию нервной ткани за счет подавления образования и агрегации бета-амилоида и избыточной активности сигнального фермента GSK3.

При всем при этом для оценки перспектив применения Мексидола® в практике спортивной медицины и наилучшего понимания условий, при которых осуществляется решение задач, стоящих на различных этапах тренировочно-

го и соревновательного процесса, следует учитывать фармакокинетические механизмы действия используемого средства. Как известно, после приема внутрь ЭМГПС быстро усваивается в желудочно-кишечном тракте (период полуабсорбции 0,08–1 ч). Время достижения максимальной концентрации (TCmax) лекарства при внутримышечном введении составляет 0,3–0,58 ч, при приеме внутрь 0,46–0,5 ч. Cmax при внутримышечном введении в дозе 400–500 мг – 2,5–4 мкг/мл, при приеме внутрь – 50–100 нг/мл. Быстро распределяется в органах и тканях. Среднее время удержания препарата в организме при внутримышечном введении – 0,7–1,3 ч, при приеме внутрь – 4,9–5,2 ч.

Таким образом, для обеспечения устойчивого отставленного антигипоксического эффекта и профилактики процессов патологического ремоделирования миокарда оптимальным представляется пероральный прием Мексидола® в дозировке 125–250 мг 3 раза/сут на протяжении 3–4 нед в ходе учебно-тренировочных мероприятий базово-развивающего этапа спортивной подготовки. На предсоревновательном и соревновательном этапах достаточная продолжительность курсового приема препарата в указанной дозировке составит 2–3 нед.

На восстановительном этапе для срочной ликвидации лавинообразного нарастания количества свободных радикалов препарат может использоваться в виде внутримышечных инъекций по 100–300 мг в сутки в течение 2–3 дней или внутривенно капельно по 200–250 мг 1–2-кратно.

Кроме этого, по данным ряда исследователей синергического эффекта ЭМГПС, витаминов группы В (B_6 и др.), препаратов магния, целесообразно сочетание указанных веществ для снижения последствий воздействия продолжительных истощающих физических нагрузок и профилактики состояния переутомления (перетренированности).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами проведен анкетный опрос 34 квалифицированных спортсменов (I разряд, кандидаты в мастера спорта, мастера спорта): 18 юношей и 16 девушек, занимающихся циклическими (бег на средние и длинные дистанции, плавание) и сложнокоординационными (парусный спорт, пулевая стрельба) видами спорта, в возрасте от 16 до 28 лет, которые принимали Мексидол® на базово-развивающем и восстановительных этапах спортивной подготовки в ходе годичного макроцикла. Вопросы анкеты предусматривали самооценку функционального состояния, успешности соревновательной деятельности в связи с использованием ряда немедикаментозных и фармакологических средств (включая Мексидол®). Исследовались корреляции положительного, индифферентного и отрицательного влияния проводимых мероприятий на спортивные результаты и функциональное состояние спортсменов.

В числе прочих респондентам предлагались следующие вопросы:

- «Как вы оцениваете влияние проводимых мероприятий медико-биологического обеспечения на успешность соревновательной деятельности?».
- «Как вы оцениваете влияние проводимых мероприятий медико-биологического обеспечения на поддержание функционального состояния, необходимого для эффективных тренировок?».
- «Собираетесь ли вы использовать данные мероприятия медико-биологического обеспечения в будущем?».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Не установлено сколько-нибудь существенных различий в ответах на предлагаемые вопросы у респондентов с различной спортивной специализацией. Подавляющее большинство из них дали «положительную» (13 и 17) и «скоре, положительную» (18 и 12) оценки эффективности проводимых мероприятий медико-биологического обеспечения, включая применение препарата Мексидол® для соревновательной деятельности и собственного функционального состояния (*табл.*).

Показательно, что юноши больше девушек склонны к отрицательным и индифферентным оценкам эффективности мероприятий медико-биологического обеспечения.

Подавляющее большинство (29) спортсменов выразило желание использовать мероприятия медико-биологического обеспечения в будущем. При этом независимо от спортивной специализации и гендерной принадлежности положительные эффекты от проводимых мероприятий отмечали респонденты старшей возрастной группы (23–28 лет).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Выраженные антигипоксантный, антиоксидантный и ноотропный эффекты препарата Мексидол® делают перспективным его использование в видах спорта с преимущественным развитием качеств выносливости и координации.
2. В контексте этапности спортивной подготовки целесообразно применение Мексидола® на базово-развивающем, предсоревновательном и соревновательном этапах, а также в

Таблица. Результаты ответов спортсменов на вопросы об эффективности мероприятий, включающих применение препарата Мексидол®

ВОПРОС	ШКАЛА ОЦЕНКИ				
	ОТРИЦАТЕЛЬНО (М/Ж)	СКОРЕЕ, ОТРИЦАТЕЛЬНО (М/Ж)	ВЛИЯНИЯ НЕТ (М/Ж)	СКОРЕЕ, ПОЛОЖИТЕЛЬНО (М/Ж)	ПОЛОЖИТЕЛЬНО (М/Ж)
Как вы оцениваете влияние проводимых мероприятий медико-биологического обеспечения на успешность соревновательной деятельности?	—	2 (2/0)	1 (1/0)	18 (11/7)	13 (4/9)
Как вы оцениваете влияние проводимых мероприятий медико-биологического обеспечения на поддержание функционального состояния, необходимого для эффективных тренировок?	—	1 (1/0)	4 (3/1)	12 (6/6)	17 (8/9)

ВОПРОС	ШКАЛА ОЦЕНКИ		
	НЕТ (М/Ж)	ЗАТРУДНЯЮСЬ ОТВЕТИТЬ (М/Ж)	ДА (М/Ж)
Собираетесь ли вы использовать данные мероприятия медико-биологического обеспечения в будущем?	1 (1/0)	4 (2/2)	29 (15/14)

ходе срочного постнагрузочного восстановления.

3. Комплекс мероприятий медико-биологического обеспечения, включающий курсовой прием Мексидола®, в подавляющем большинстве случаев связывается спортсменами с успешной соревновательной деятельностью и высокими самооценками функционального состояния.
4. Представляет интерес изучение возможностей рассматриваемого препарата для оптимизации процессов меридиональной и климатической адаптации спортсменов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Официальный сайт Российского антидопингового агентства РУСАДА. Режим доступа: http://list.rusada.ru (дата обращения 28.08.2017).
2. Нечипуренко Н.И., Василевская Л.А., Грибоедова Т.В., Щербина Н.Ю., Мусиенко Ю.И. Эффективность применения Мексидола при экспериментальной ишемии головного мозга. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Прил. 1. С. 224–229.
3. Косенко В.Г., Карагезян Е.А., Лунева Л.В., Смоленко Л.Ф. Применение Мексидола в психиатрической практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. № 6. С. 12–17.
4. Бределев В.А. Эффективность применения Мексидола при судорожном синдроме абстинентного и посттравматического генеза. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Прил. 1. С. 164–166.
5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Федотова Л.Э., Громов А.Н. Хемореактомный анализ сукцината этилметилгидроксипиридина. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016. Т. 8. № 3. С. 53–60.
6. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г. и др. МексиВ6 как результат фортификации этилметилгидроксипиридина сукцината магнием и пиридоксином: протеомные эффекты. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016. Т. 8. № 4. С. 38–44.
7. Громова О.А., Сардарян И.С., Семенов В.А., Торшин И.Ю., Федотова Л.Э. Сравнительный хемореактомный анализ Мексидола. Клинические исследования (фармакокинетика и фармакодинамика). 2016. № 4. С. 19–30.

8. Lin N.H., Gunn D.E., Ryther K.B., Garvey D.S., Donnelly-Roberts D.L., Decker M.W., Brioni J.D., Buckley M.J., Rodrigues A.D., Marsh K.G., Anderson D.J., Bueeafuseo J.J., Prendergast M.A., Sullivan J.P., Williams M., Americ S.P., Holladay M.W. Structure-activity studies on 2-methyl-3-(2(S)-pyrrolidinylmethoxy) pyridine (ABT-089): an orally bioavailable 3-pyridyl ether nicotinic acetylcholine receptor ligand with cognition-enhancing properties. J Med Chem. 1997 Jan 31; 40(3): 385–90.
9. Young J. Spinal cord regeneration. Cell Transplant. 2014; 23 (4–5): 573–611.

МЕКСИДОЛ®
В СТОМАТОЛОГИИ

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® И СРЕДСТВ ГИГИЕНЫ MEXIDOL® DENT В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Л.Д. ВЕЙСГЕЙМ, Л.М. ГАВРИКОВА
Кафедра стоматологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Цель исследования – изучение клинической эффективности применения антиоксиданта Мексидол® в комбинации с зубной пастой MEXIDOL Dent Fito и ополаскивателем Mexidol® Dent Professional в комплексном лечении больных с заболеваниями слизистой оболочки полости рта (СОПР).

Материал и методы. Обследованы 96 пациентов в возрасте от 24 до 65 лет с различными заболеваниями СОПР: красным плоским лишаем, многоформной экссудативной эритемой, хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом. В зависимости от применяемых методов лечения пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту и структуре соматической патологии. В основной группе (50 пациентов) участники исследования дополнительно к традиционной терапии получали Мексидол перорально в виде таблеток по 125 мг 2–3 раза/сут. Местная медикаментозная терапия включала полоскания и аппликации с 5% раствором Мексидола® на 20–30 мин 3 раза/сут. Также участникам этой группы было предложено чистить зубы 2 раза/сут лечебно-профилактической зубной пастой Mexidol® Dent Fito в сочетании с ополаскивателем Mexidol® Dent Professional в виде ротовых ванночек в течение 10 мин. Пациенты контрольной группы (n=46) получали комплексное лечение по традиционной схеме, при этом они самостоятельно выбирали средства гигиены полости рта. Оценка стоматологического статуса включала определение интенсивности кариеса зубов (КПУ), уровня гигиены полости рта с помощью индексов OHI-S и PMA.

Результаты. В основной группе исследования заметное субъективное улучшение при использовании Мексидола® отметило большинство пациентов (98%). Очищение эрозивных очагов СОПР от некротических и фибринозных пленок, ликвидация острых воспалительных явлений в основной группе происходили в среднем на 7 дней быстрее, чем в контрольной группе. Позитивная динамика процессов регенерации отмечалась у 95% больных основной группы, что приводило к сокращению сроков лечения в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой. После проведенного комплексного лечения индекс гигиены снизился у пациентов основной группы до 1,32±0,11, в контрольной – до 1,71±0,12. У всех участников исследования наблюдалось значительное уменьшение воспалительных явлений в тканях пародонта: до 12,68±1,42 в основной группе и до 21,43±1,23 в контрольной. Применение препарата Мексидол® в комплексном лечении воспалительных заболеваний СОПР привело к снижению у пациентов чувства страха, тревоги, канцерофобии.

Заключение. Применение антиоксиданта Мексидол® в комбинации с зубной пастой Mexidol® Dent Fito и ополаскивателем Mexidol® Dent Professional в комплексном лечении заболеваний СОПР положительное влияет на клиническое течение воспалительного процесса, что выражается в снижении воспаления и болевого синдрома, ускорении эпителизации эрозий, улучшении психоэмоционального статуса пациентов.

Ключевые слова: заболевания слизистой оболочки полости рта, Мексидол®, Mexidol® Dent Fito, Mexidol® Dent Professional.

Высокая распространенность заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР), разнообразие клинических проявлений, взаимосвязь с соматической патологией и недостаточная эффективность лечения определяют особую актуальность этой проблемы в стоматологии. Многочисленные лекарственные препараты, применяемые при традиционной схеме лечения заболеваний СОПР, оказывают временное действие, не предотвращая развитие рецидивов. Отсутствие эффекта от лечения отрицательно сказывается на психическом фоне пациентов, приводя к развитию повышенной раздражительности, чувства страха и постоянной тревоги, что резко ухудшает качество жизни. Учитывая, что у больных с воспалительными заболеваниями СОПР из-за снижения активности антиоксидантной защиты ротовой жидкости значительно увеличивается свободно-радикальное окисление с нарушением клеточных мембран, перспективным лечебно-профилактическим подходом в стоматологии представляется применение антиоксидантов.

На кафедре стоматологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета накоплен клинический опыт эффективного применения препарата Мексидол® и средств гигиены полости рта Mexidol® Dent (компания «Фармасофт») для лечения и профилактики заболеваний СОПР. Мексидол® обладает антигипоксическим, мембранопротекторным, антитоксическим и антистрессорным действием. Он способствует увеличению неспецифической резистентности СОПР, а также оказывает влияние на специфический иммунитет, проявляющееся повышением концентрации секреторного иммуноглобулина А в ротовой жидкости. Другое важное свойство Мексидола® – восстановление микроциркуляции в очаге воспаления, приводящее к улучшению кровоснабжения и регенерации тканей, что предполагает целесообразность применения этого препарата при лечении заболеваний СОПР.

Одним из важных терапевтических аспектов у больных с воспалительными заболеваниями СОПР служит гигиена полости рта с рациональным подбором средств гигиены, эффективно защищающих мягкие ткани и обеспечивающих ощущение комфорта. В течение нескольких лет нами успешно применяется серия средств по уходу за полостью рта Mexidol® Dent, включающая лечебно-профилактические зубные пасты Mexidol Dent, дополненные различными добавками, и ополаскиватель для полости рта Mexidol Dent Professional. Особый интерес при патологии СОПР представляет зубная паста Mexidol® Dent Fito, содержащая этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол), фитонциды хвои пихты и экстракт подорожника. Хвоя пихты усиливает антибактериальное действие пасты, а экстракт подорожника способствует заживлению ран слизистой оболочки и уменьшает кровоточивость десен.

В состав ополаскивателя для полости рта Mexidol® Dent Professional входят мексидол и экстракт солодки голой. Он применяется для профилактики кариеса, заболеваний пародонта и СОПР. Экстракт солодки голой – специальный запатентованный экстракт, изготовленный по уникальной технологии, оказывает прямое антибактериальное действие в отношении патогенной микрофлоры полости рта. В комплексе мексидол и экстракт солодки оказывают взаимоусиливающее и взаимодополняющее антибактериальное действие. Оригинальный комплекс аминокислот, входящий в состав ополаскивателя, смягчает и увлажняет слизистую полости рта, предохраняет ее от излишней сухости.

Целью настоящего исследования стало изучение клинической эффективности применения антиоксиданта Мексидол® в комбинации с зубной пастой Mexidol® Dent Fito и ополаскивателем Mexidol® Dent Professional в комплексном лечении больных с заболеваниями СОПР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На кафедре стоматологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета наблюдались 96 пациентов (78 женщин и 18 мужчин) в возрасте от 24 до 65 лет с различными заболеваниями СОПР: красным плоским лишаем, многоформной экссудативной эритемой, хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом.

В зависимости от применяемых методов лечения пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту и структуре соматической патологии. В основной группе (50 пациентов) участники исследования дополнительно к традиционной терапии получали Мексидол® перорально в виде таблеток по 125 мг 2–3 раза/сут. Местная медикаментозная терапия включала полоскания и аппликации с 5% раствором Мексидола® на 20–30 мин 3 раза/сут. У пациентов контрольной группы (n=46) применялось комплексное лечение по традиционной схеме.

Напомним, что традиционная терапия заболеваний СОПР включает общую и местную терапию. Общее лечение – выявление и санация очагов хронической инфекции организма, этиотропная терапия, назначение витаминов и иммунокорригирующих препаратов по согласованию с терапевтом и иммунологом. Местное лечение проводится соответственно стадии патологического процесса и направлено на устранение боли и воспаления, ликвидацию травмирующих факторов, нормализацию микроциркуляции, стимуляцию эпителизации.

Пациентам обеих групп проводилась санация полости рта с целью устранения травмирующих факторов и очагов хронической инфекции. Профессиональная гигиена полости рта служит обязательным этапом лечебно-профилактических мероприятий.

Особое внимание уделялось обучению пациентов и контролю за гигиеной полости рта. Участникам исследования из основной группы было предложено чистить зубы 2 раза в день лечебно-профилактической зубной пастой Mexidol® Dent Fito в сочетании с ополаскивателем Mexidol® Dent Professional в виде ротовых ванночек в течение 10 мин. Пациенты контрольной группы самостоятельно выбирали средства гигиены полости рта. Все процедуры повторяли ежедневно до исчезновения признаков заболевания.

Всем пациентам проводились клинико-лабораторные исследования по общепринятой методике: опрос, осмотр, общий и биохимический анализ крови, консультации у смежных специалистов. Оценка стоматологического статуса включала определение интенсивности кариеса зубов (КПУ), уровня гигиены полости рта с помощью индексов OHI-S и PMA.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наблюдаемые пациенты предъявляли жалобы на боли во рту и жжение (96%), сухость СОПР (72%). Сопутствующая соматическая патология была подтверждена у всех участников исследования. Нарушения со стороны психоэмоционального статуса отмечались у 30 больных (83%). Наличие ортопедических конструкций из разнородных металлов было выявлено у 62% обследуемых, отсутствие санации полости рта – в 100% случаев. Интенсивность кариеса (КПУ) был равен 16,7±0,8. Неудовлетворительная гигиена полости рта наблюдалась у всех больных (OHI-S – 3,960,15), индекс PMA составлял 34,66±2,23.

Исследование эффективности препарата Мексидол® и средств гигиены Mexidol® Dent для лечения и профилактики заболеваний СОПР проводилось на основании субъективных данных, динамики индексов гигиены и снижения клинических проявлений, таких как боль, эритема, отек, кровоточивость десен, изъязвления, дурной запах изо рта. При оценке учитывались противовоспалительный эффект, сроки начала эпителизации эрозий, афт и полного восстановления СОПР, увеличение периода ремиссии, а также переносимость препарата, зубной пасты и ополаскивателя, отсутствие аллергических реакций.

При оценке субъективного мнения пациентов у всех был отмечен положительный эффект. Ни в одном случае не было выявлено побочных действий. В основной группе заметное субъективное улучшение при использовании Мексидола® отметило большинство пациентов (98%). Очищение эрозивных очагов СОПР от некротических и фибринозных пленок, ликвидация острых воспалительных явлений в основной группе происходили в среднем на 7 дней быстрее, чем в контрольной группе. Позитивная динамика процессов регенерации отмечалась у 95% больных основной группы, что приводило к сокращению сроков лечения в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой.

После проведенного комплексного лечения индекс гигиены снизился у пациентов основной группы до 1,32±0,11, в контрольной – до 1,71±0,12. У всех участников исследования наблюдалось значительное уменьшение воспалительных явлений в тканях пародонта: до 12,68±1,42 в основной группе и до 21,43±1,23 в контрольной.

Основными положительными характеристиками средств гигиены серии Mexidol® Dent, по мнению больных, являются длительное ощущение свежести и комфорта, эффект «гладкости» слизистой оболочки. Также они отметили хороший очищающий эффект этих средств, снижение кровоточивости при чистке зубов, быстрое заживление эрозий.

Применение препарата Мексидол® в комплексном лечении воспалительных заболеваний СОПР привело к снижению чувства страха, тревоги, канцерофобии у пациентов основной группы, что значительно повысило позитивный настрой пациентов на благоприятный исход лечения заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение антиоксиданта Мексидол® в комбинации с зубной пастой Mexidol® Dent Fito и ополаскивателем Mexidol® Dent Professional в комплексном лечении заболеваний СОПР оказывает положительное влияние на клиническое течение воспалительного процесса, что выражается в снижении воспаления и болевого синдрома, ускорении эпителизации эрозий, улучшении психоэмоционального статуса пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев В.В., Ирмияев А.А. Использование мексидола при лечении ксеростомии. Российский стоматологический журнал. 2006. № 2. С. 32–35.

2. Вейсгейм Л.Д., Гаврикова Л.М., Дубачева С.М. Применение средств гигиены полости рта «Mexidol dent» для профилактики заболеваний слизистой оболочки полости рта у больных с ксеростомией. Стоматология. 2014. Т. 93. № 3. С. 15–17.
3. Вейсгейм Л.Д., Гаврикова Л.М., Дубачева С.М. Эффективность применения средств гигиены, содержащих мексидол, в комплексном лечении пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта. Dental Forum. 2016. № 1(60). С. 16–20.
4. Кирсанова С.В. Применение лечебно-профилактических средств MEXIDOL Dent в стоматологической практике. Dental Tribune. 2007. № 6. С. 9–10.
5. Лемецкая Т.И., Петрович Ю.А., Сухова Т.В., Сухов В.Д., Рамазанов Т.Д. Новый неинвазивный способ оценки эффективности терапии воспалительных заболеваний пародонта, разработанный на примере лечения мексидолом. Кафедра. 2008. Т. 7. № 2. С. 17–18.
6. Петрович Ю.А., Сухова Т.В., Лемецкая Т.И., Кузьмина Э.М. Применение мексидола в лечении болезней пародонта. Стоматология сегодня. 2005. № 6. С. 16–18.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Д.Ю. КРЮЧКОВ, И.Г. РОМАНЕНКО, А.А. ДЖЕРЕЛЕЙ, С.М. ГОРОБЕЦ
Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь

Цель исследования – оценка эффективности применения в комплексном лечении генерализованного пародонтита (ГП) у пациентов с метаболическим синдромом (МС) препарата Мексидол®, обладающего антигипоксическим и антиоксидантным эффектами и опосредовано способствующего повышению чувствительности тканей к инсулину.

Материал и методы. Были обследованы 96 пациентов с ГП хронического течения, I–II степени тяжести на фоне МС. Контрольную группу составили 33 больных с клинически интактным пародонтом, не имеющих признаков МС. В зависимости от используемых методов лечения больные основной группы исследования были разделены на 3 подгруппы – А, В и С. Всем пациентам основной группы проводилось первичное пародонтологическое лечение (ППЛ). У больных подгруппы А ППЛ дополнялось местной медикаментозной терапией с использованием инстилляций и аппликаций с 5% раствором Мексидола® в течение 3 нед. С целью системной остеотропной терапии использовали препарат КальЦит – по 1 таб. 3 раза/сут в течение 6 мес. С целью коррекции чувствительности тканей к инсулину в комплексном лечении этой группы больных нами был использован метформин в дозе 500 мг/сут. Пациентам подгруппы В в протоколе лечения ППЛ дополнялось местным применением Мексидола® и остеотропной терапией. Пациентам подгруппы С проводилось только ППЛ. Оценка эффективности лечения проводилась через 30 дней, отдаленные результаты были прослежены через 12 мес.

Результаты и заключение. Использование в комплексном лечении ГП у пациентов с МС препарата Мексидол® сопровождалось быстрой положительной динамикой клинических проявлений воспалительного поражения пародонта, интенсивным снижением показателей пародонтологических индексов, уменьшением дисбаланса между про- и противовоспалительными цитокинами, улучшением процессов микроциркуляции в пародонтальном комплексе. Это позволило достигнуть стойкой клинико-рентгенологической ремиссии у большинства пациентов на протяжении 12 мес.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, метаболический синдром, Мексидол®.

Комплексное лечение генерализованного пародонтита (ГП) включает использование этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии, задачей которой является уменьшение выраженности воспаления и предупреждение дальнейшего прогрессирования воспалительно-деструктивных изменений в тканях пародонта.

Прогрессированию ГП могут способствовать системные патогенетические механизмы, формирующиеся у больных с метаболическим синдромом (МС), что определяет необходимость использования индивидуальной патогенетической терапии.

Основа формирования МС – резистентность тканей к инсулину, которая запускает каскад метаболических нарушений и способствует развитию разнообразных патологических состояний. В патогенезе ГП важную роль играет активация свободно-радикального окисления в покровно-эпителиальном пласте и более глубоких структурах пародонта, что снижает

его резистентность к неблагоприятным воздействиям и создает условия для практически беспрепятственного распространения воспалительного процесса. Инсулинорезистентность и системная гиперинсулинемия на фоне абдоминального ожирения приводят к хронической гипергликемии, которая инициирует окислительный стресс, уменьшает активность антиоксидантной системы. Это делает патогенетически обоснованным применение у таких пациентов в комплексной терапии ГП препаратов с антиоксидантной активностью.

Целью нашего исследования стала оценка эффективности применения в комплексном лечении ГП у пациентов с МС препарата Мексидол®, обладающего антигипоксическим и антиоксидантным эффектами и опосредовано способствующего повышению чувствительности тканей к инсулину.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были обследованы 96 пациентов с ГП хронического течения, I–II степени тяжести на фоне МС. Диагноз ГП устанавливался на основании клинических и рентгенологических критериев. Диагноз МС ставился на основании критериев Международной федерации диабета 2005 г. (пересмотр 2009 г.).

Критериями исключения из исследования были установленный диагноз сахарного диабета, артериальная гипертензия III стадии, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.

Контрольную группу составили 33 больных с клинически интактным пародонтом, не имеющих признаков МС. В группу сравнения были включены 32 больных ГП без сопутствующей общесоматической патологии. Все группы были сопоставимы по возрасту и полу: в них входили мужчины в возрасте 40–55 лет.

Для оценки выраженности воспалительно-деструктивных изменений в пародонте проводилось клинико-рентгенологическое обследование пациентов с применением ортопантомографии, определением стоматологических индексов; исследование содержания в ротовой жидкости провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, секреторного иммуноглобулина А (sIgA).

Концентрацию интерлейкинов, sIgA в ротовой жидкости определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием моноклональных антител.

Состояние региональных изменений процессов микроциркуляции оценивали методом реопародонтографии. Оценивались качественные и количественные амплитудные показатели реопародонтограмм. Рассчитывались реографический индекс (РИ), показатель тонуса сосудов (ПТС), индекс эластичности (ИЭ), индекс периферического сопротивления (ИПС).

В зависимости от используемых методов лечения больные основной группы исследования были разделены на 3 подгруппы – А, В и С. Всем пациентам основной группы проводилось первичное пародонтологическое лечение (ППЛ).

У больных подгруппы А применялся предложенный нами способ лечения: ППЛ дополнялось местной медикментозной терапией с использованием инстилляций и аппликаций с 5% раствором Мексидола® в течение 3 нед. С целью системной остеотропной терапии использовали препарат КальЦит – по 1 таб. 3 раза/сут в течение 6 мес. С целью коррекции чувствительности тканей к инсулину в комплексном лечении этой группы больных нами был использован метформин (Сиофор®) в дозе 500 мг/сут в течение 6 мес как наиболее перспективное лекарственное средство для лечения инсулинорезистентности и профилактики сахарного диабета.

Пациентам подгруппы В в протоколе лечения ППЛ дополнялось местным применением Мексидола® и остеотропной терапией.

Пациентам подгруппы С проводилось только ППЛ. Оценка эффективности лечения проводилась через 30 дней, отдаленные результаты были прослежены через 12 мес.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью методов стандартного пакета программ Microsoft Excel и Statistica V.6. Достоверным различием между полученными результатами считали значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как показано в *табл. 1*, предметом анализа было изменение после использования предложенного способа лечения показателей клинических пародонтологических индексов, содержания в ротовой жидкости про- и противовоспалительных цитокинов, sIgA, а также динамики микроциркуляторных нарушений по данным реопародонтографии.

Использование предложенного способа лечения сопровождалось достоверным снижением показателей исследуемых клинических пародонтологических индексов, уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1ß, ИЛ-6, ФНО-α и увеличением содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-4 и sIgA, что свидетельствовало об уменьшении выраженности воспалительных изменений в тканях пародонта. Изменение качественных и количественных характеристик реограмм свидетельствова-

ло об улучшении процессов микроциркуляции в пародонтальном комплексе, выразившихся в снижении сосудистого спазма, периферического сопротивления, стабилизации тонуса сосудов и улучшении кровоснабжения тканей пародонта.

После проведеного лечения во всех группах больных наблюдалось уменьшение клинических проявлений воспалительно-деструктивных изменений в тканях пародонта, что сопровождалось снижением степени цитокинового дисбаланса. На фоне различных режимов лечения было достигнуто достоверное снижение в ротовой жидкости уровней ИЛ-1ß, ИЛ-6, ФНО-α и увеличение содержания ИЛ-4 и sIgA. При этом степень достигнутых изменений уровней цитокинов была более выраженной в группе А, что также позволяло оценить эффективность исследуемого лечебного комплекса (*табл. 2*).

Анализ полученных результатов показал, что уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1ß в ротовой жидкости больных, статистически значимо не различавшийся до лечения, после проведенного лечения наиболее выраженно снизился в подгруппе А и составил 146,78±8,02 пкг/мл. При этом более высокие уровни ИЛ-1ß в подгруппах В (150,05±5,25 пкг/мл) и С (157,07±5,64 пкг/мл) статистически значимо не отличались от достигнутого уровня в группе А.

Достигнутый уровень ИЛ-6 в подгруппе А был статистически значимо ниже, чем в группе С ($p < 0,001$) и В ($p < 0,05$). В подгруппе А уровень ИЛ-6 в ротовой жидкости до лечения

Таблица 1. Оценка эффективности лечения генерализованного пародонтита у больных с метаболическим синдромом

ПОКАЗАТЕЛИ	ДО ЛЕЧЕНИЯ	ЧЕРЕЗ 30 ДНЕЙ	ЧЕРЕЗ 12 МЕС
PI (баллы)	3,17±0,7	1,93±0,42*	2,08±0,41*
PMA (%)	55,06±5,04	27,84±3,27*	27,93±2,43*
Гигиенический индекс OHI-S (баллы)	2,7±0,3	1,21±0,27*	1,23±0,27*
Индекс кровоточивости (баллы)	1,95±0,55	0,9±0,14*	0,97±0,16*
ИЛ-1ß (пкг/мл)	195,7±24,53	146,78±20,02*	499,05±25,25*
ИЛ-6 (пкг/мл)	290,29±19,28	225,92±25,46*	229,76±26,41*
ФНО-α (пкг/мл)	203,63±12,35	152,79±11,29*	154,63±10,92*
ИЛ-4 (пкг/мл)	5,56±1,19	9,2±1,1*	9,0±0,97*
SIgA (г/л)	0,107±0,01	0,134±0,005*	0,131±0,02*
РИ (Ом)	0,051±0,004	0,061±0,002*	0,059±0,004*
ИЭ (%)	72±4,42	80,87±2,27*	79±2,62*
ИПС (%)	90,72±3,59	79,69±2,36*	82,34±3,58*
ПТС (%)	17,33±1,4	14,51±1,22*	14,93±1,57*

Примечание: * – статистическая значимость различий между показателями состояния тканей пародонта до и после лечения ($p < 0,05$).

составлял 290,29±9,28 пкг/мл; после лечения этот показатель снизился в 1,28 раза – до 225,92±15,46 пкг/мл (p <0,001). В подгруппе В уровень ИЛ-6 снизился в 1,16 раза с 289,8±7,82 до 249,33±6,41 пкг/мл (p<0,001). В группе С отмечалось наименьшее снижение содержания ИЛ-6 в ротовой жидкости на фоне лечения: с 281,1±7,99 до 263,98±7,13 пкг/мл (p <0,05) после проведенного первичного пародонтологического лечения, т.е. в 1,06 раза. Аналогичные изменения нами были прослежены и при анализе уровня ФНО-α в ротовой жидкости у пациентов после различных подходов в лечении. Наиболее выраженно он снизился у пациентов, у которых в комплексном лечении ГП использовались инстиляции и апликации 5% раствора Мексидола® и метформин. Достигнутая концентрация ФНО-α у пациентов этой группы, как и уровень ИЛ-6, статистически значимо отличалась от показателей подгрупп В и С.

После проведенного лечения во всех исследуемых группах уровень противовоспалительного ИЛ-4 в ротовой жидкости достоверно возрос. При этом содержание ИЛ-4 в ротовой жидкости пациентов группы А (9,2±0,51 пкг/мл) статистически значимо превышало данный показатель в группе В (8,65±0,47 пкг/мл, p <0,001) и группы С (7,57±0,29 пкг/мл, p <0,05). Уровень ИЛ-4 в группе С был статистически значимо ниже не только по сравнению с группой А, но и группой В (p <0,05).

Гуморальным фактором, определяющим колонизационную резистентность слизистой оболочки полости рта, служит sIgA, играющий важную роль в нейтрализации антигенов. До лечения у больных ГП в сочетании с МС наблюдалось достоверное снижение уровня SIgA, что свидетельствовало об угнетении защитных механизмов местного иммунитета полости рта, обусловленном значительной антигенной нагрузкой. После лечения отмечалось статистически значимое увеличение этого показателя эффективности местного иммунитета во всех группах. Наиболее выраженные изменения наблюдались в подгруппе А, где уровень SIgA увеличился до 0,134±0,003 г/л (p <0,001, Δ% = 25,23%). В группах В и С наблюдалось менее выраженное увеличение уровня sIgA: 0,128±0,003 г/л (p <0,001, Δ% = 23,07%) и 0,123 ±0,002 г/л (p <0,001, Δ% = 14,95%) соответственно. При сравнении достигнутых результатов нами отмечен статистически значимо более высокий уровень этого показателя эффективности местного иммунитета в подгруппе А по сравнению с подгруппами В и С (p <0,001). Уровень sIgA в подгруппе В также достоверно превышал этот показатель в подгруппе С (p <0,001).

С целью оценки изменения степени тяжести воспалительного процесса в тканях пародонта мы проследили динамику индекса гингивита. После проведенного лечения наблюдалось уменьшение выраженности признаков воспаления, что отразилось в достоверном снижении показателей индекса гингивита (PMA) во всех подгруппах. На фоне использования инстиляций и апликаций 5% раствора Мексидола® и метформина была отмечена наиболее выраженная динамика индекса PMA: до лечения средний его показатель составлял 55,1±5,04%, после лечения он снизился в 1,97 раза (до 27,8±3,27%,

Таблица 2. Изменение на фоне лечения уровней про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости больных генерализованным пародонтитом в сочетании с метаболическим синдромом, (M±m)

ИНТЕРЛЕЙКИНЫ	ПОДРУППА А (N=33)		ПОДГРУППА В (N=32)		ПОДРУППА С (N=31)	
	ДО ЛЕЧЕНИЯ	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ	ДО ЛЕЧЕНИЯ	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ	ДО ЛЕЧЕНИЯ	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ
ИЛ-1ß (пкг/мл)	195,7 ±10,53	146,78**±8,02	183,38±6,08	150,05**±5,25	184,40±8,98	157,07**±5,64
ИЛ-6 (пкг/мл)	290,29±9,28	225,92**±15,46	289,8±7,82	249,33**±6,41	281,1±7,99	263,98*±7,13
ФНО-α (пкг/мл)	203,63±5,34	152,79**±6,29	199,79±3,75	173,13**±3,35	201±9,58	183,52**±10,93
ИЛ-4 (пкг/мл)	5,56±0,59	9,2**±0,51	5,75±0,43	8,65**±0,47	6,01±0,22	7,57**±0,29

Примечания: * – статистическая значимость различий между уровнем интерлейкинов до и после лечения (p <0,05); ** – статистическая значимость различий между уровнем интерлейкинов до и после лечения (p<0,001).

p <0,001). В подгруппе В индекс РМА до лечения составлял 54,4±5,44%, после лечения снизился в 1,83 раза (до 29,6±4,64%, p <0,001). В подгруппе С, где было использовано только первичное пародонтологическое лечение, достигнутое снижение индекса РМА было наименьшим, хотя также достоверным. До лечения в этой подгруппе средний показатель индекса РМА составлял (54,0±5,76%), после лечения снизился в 1,72 раза и составил (31,3±4,01%, p <0,001). При анализе полученных результатов было выявлено, что средний показатель индекса РМА после проведенного лечения в подгруппе А (27,8±3,27%) был значительно ниже, чем в подгруппе С (31,3±4,01%, p <0,05). Разница между уровнями индекса РМА в подгруппах А и В была не достоверной.

Эффективность лечения оценивалась также на основании динамики PI, позволяющего определить распространенность и интенсивность воспалительно-деструктивных изменений в тканях пародонта. В результате проведенной терапии у пациентов всех исследуемых подгрупп отмечалось достоверное уменьшение среднего показателя PI, которое было наиболее значимым в подгруппе А: в ней он снизился в 1,64 раза с 3,17±0,7 баллов перед лечением до 1,93±0,42 баллов (p <0,001) после лечения. В подгруппе В средний показатель PI уменьшился в 1,5 раза с 3,2±0,06 перед лечением до 2,12±0,043 баллов после (p <0,001). Наименьшее снижение среднего показателя PI наблюдалось в подгруппе С – в 1,38 раза: с 3,05±0,064 баллов перед проводимым ППЛ до 2,21±0,05 баллов (p <0,001) после лечения. Значения PI после лечения в подгруппе А (1,93±0,042 баллов) были статистически значимо ниже, чем в группе С (2,21±0,05 баллов, p <0,05).

Вазопротекторную, антигеморрагическую эффективность изучаемых методов лечения оценивали с помощью индекса кровоточивости (ИК) по Muchlemann. До лечения у пациентов всех групп, согласно оценке ИК, наблюдалась умеренная кровоточивость десны. После проведенного лечения во всех группах отмечалось достоверное снижение этого покзаателя. Наиболее интенсивно ИК после лечения снизился в подгруппе А. Проведенное лечение способствовало его снижению в 2,05 раза: с 1,85±0,23 баллов перед лечением до 0,9±0,04 баллов (p <0,001) после, что соответствовало показателю «слабая кровоточивость». В подгруппах В и С тоже наблюдалась достоверная положительная динамика ИК на фоне проведенного лечения, но средние его показатели после лечения были статистически значимо выше, чем в группе А, и свидетельствовали о сохраняющихся воспалительных изменениях средней степени выраженности в тканях пародонта.

Оценка количественных показателей реопародонтограмм показала существенные изменения реографических показателей после проведенного лечения. Однако выраженность этих изменений у пациентов различных подгрупп отличалась. Так, реографический индекс (РИ), статистически значимо не отличавшийся до лечения, увеличился в подгруппе А до 0,061±0,001 Ом, в подгруппе В – до 0,059±0,001 Ом, в подгруппе С – до 0,056±0,0007 Ом. При этом наблюдались статистически значимые различия показателя РИ до и после лечения во всех подгруппах (p <0,001), что свидетельствовало об активизации и улучшении кровообращения в тканях пародонта. При этом в подгруппе А РИ возрос на 19,6% и достоверно превысил этот показатель в подгруппе В (+13,5%, p <0,05). В подгруппе С динамика РИ была наименьшей (+7,7%). Достигнутые показатели РИ во всех группах достоверно различались между собой.

После проведенного лечения во всех группах наблюдалось статистически значимое увеличение среднего показателя индекса эластичности (ИЭ). Так, в подгруппе А ИЭ, до лечения составлявший 72,0±1,42%, на фоне использования в комплексном лечении препаратов, обладающих антиоксидантной активностью и повышающих чувствительность тканей к инсулину, увеличился до 80,9±1,27% (p <0,001). В подгруппе В местное применение антиоксидантной терапии сопровождалось увеличением ИЭ с 71,8±1,78 до 79,8±1,62% (p <0,001). Проведение первичного пародонтологического лечения в подгруппе С привело у наименее выраженному, хотя также достоверному увеличению ИЭ: с 72,4±0,88 до 74,8±0,55%, (p <0,05). В подгруппах А и С были достигнуты достоверно более высокие показатели ИЭ, чем в подгруппе С (p <0,001), что может свидетельствовать о более интенсивном восстановлении эластичности сосудистой стенки при использовании предлагаемого лечебного комплекса. В то же время ИЭ в подгруппах А и В между собой достоверно не различался (p >0,05).

В результате проведенного лечения наблюдалось снижение выраженности периферического сопротивления (ПС), что отразилось в уменьшении индекса ПС (ИПС). При этом достоверные изменения среднего показателя ИПС до и после лечения нами были выявлены только в подгруппах А и В. Так, в подгруппе А ИПС, составлявший до лечения 90,7±1,59%, уменьшился в 1,13 раза до 79,7±1,36% (p <0,001). В подгруппе В наблюдалось снижение ИПС в 1,11 раза: с 90,2±1,58% до лечения до уровня 81,2±1,02% (p <0,001) после него. В подгруппе С ИПС до лечения составлял 90,6 ± 1,04%, на фоне

лечения наблюдалось статистически незначимое снижение этого показателя до 89,2±1,19% (p >0,05). После лечения ИПС в подгруппе А был достоверно ниже, нежели в подгруппах С и В. Различия в уровне ИПС в подгруппах В и С также были статистически значимы, что свидетельствует о более эффективном снижении периферического сопротивления на фоне лечения с использованием препаратов, обладающих антиоксидантной активностью и повышающих чувствительность тканей к инсулину.

До лечения у пациентов основной группы отмечалось выраженное повышение показателя тонуса сосудов (ПТС), характеризующего степень тонического напряжения стенок сосудов. После проведенного лечения данный показатель достоверно снизился только в подгруппах А и В. Так, в подгруппе А наблюдалось снижение ПТС в 1,19 раза с 17,3±0,4% перед лечением до 14,5±0,22 % (p <0,001) после терапии. В подгруппе В исходный уровень ПТС, составлявший 17,0±0,57%, после проведенного лечения снизился в 1,12 раза и составил 15,2±0,34% (p <0,001).

Достигнутый показатель ПТС в подгруппе А был статистически значимо ниже по сравнению с подгруппами В и С (p <0,05). Также наблюдалось достоверное различие (p <0,05) этого показателя реограмм в подгруппах В и С.

Отдаленые результаты подтвердили высокую эффективность использования Мексидола® в комплексном лечении ГП в сочетании с МС. Наблюдение за пациентами в течение 12 мес выявило у большинства больных подгруппы А отсутствие признаков обострения генерализованного пародонтита, что свидетельствовало о стабилизации воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта. Так, в группе, получавшей лечение в соответствии с предложенным способом, наблюдались клиническая стабилизация и улучшение рентгенологической картины у 21 (87,5%) больного, и только у 3 (12,5%) пациентов было выявлено обострение хронического течения ГП. При этом в группе, получавшей традиционное лечение, достижение стойкой клинико-рентгенологической ремиссии наблюдалось реже – только у 11 (47,8%) больных; в то же время у них достоверно чаще, выявлялось обострение ГП (p <0,05) – 12 случаев (52,2%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Применение в комплексном лечении ГП у больных с МС инстилляций и аппликаций с 5% раствором Мексидола® в сочетании с системным использованием метформина позволило ускорить купирование клинических проявлений воспалительной реакции в тканях пародонта и достигнуть стойкой клинико-рентгенологической ремиссии у большинства пациентов на протяжении 12 мес.
2. При проведении лечения в соответствии с предложенным способом наблюдалось достоверно более интенсивное снижение показателей клинических пародонтологических индексов по сравнению с группой больных, получавших традиционное лечение ГП.
3. Применение Мексидола® у больных ГП в сочетании с МС ассоциировалось с наиболее эффективным снижением дисбаланса между про- и противовоспалительными цитокинами.
4. Изменение после проведенного лечения качественных и количественных характеристик реопародонтограмм свидетельствовало об улучшении процессов микроциркуляции в пародонтальном комплексе, что выразилось в снижении сосудистого спазма, периферического сопротивления, стабилизации тонуса сосудов и улучшении кровоснабжения тканей пародонта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьян А.С., Грудянов А.И., Рабухина Н.А., Фролова О.А. Болезни пародонта. М.: МИА, 2004. 289 с.
2. Британова А.А. Заболевания пародонта. М.: Медицинская книга, 2010. 351 с.
3. Горбачева И.А., Кирсанов А.И., Орехова Л.Ю. Единство системных патогенетических механизмов при заболеваниях внутренних органов, ассоциированных с генерализованным пародонтитом. Стоматология. 2004. № 3. С. 6–11.
4. Дмитриева Л.А. Пародонтит. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 504 с.
5. Кобалава Ж.Д. Метаболический синдром: принципы лечения. Русский медицинский журнал. 2005. № 13 (7). С. 451–458.
6. Мазуров В.И., Болотова М.Е. Роль и место мексидола в лечении метаболического синдрома. Русский медицинский журнал. 2008. № 16 (325). С. 29–31.
7. Мамедов М.Н. Диагностика, профилактика и лечение сахарного диабета и его осложнений. М.: изд. ООО РГ «ПРЕ1000», 2010. 108 с.

8. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. Consilium medicum. 2002. Т. 4. № 11. С. 87–592.
9. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. Harmonizing the metanolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation task force on epidemiology and prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009; 120(16): 1640–45.

МЕКСИДОЛ®
В ДРУГИХ НАПРАВЛЕНИЯХ ТЕРАПИИ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АНТИОКСИДАНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Е.В. БОБЫЛЕВА, В.Б. БОРОДУЛИН, О.В. КОФТИН, А.В. САРАТЦЕВ, Е.В. БОРОДУЛИНА

Кафедра биохимии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Проведен сравнительный биохимический анализ медицинских препаратов Мексидол® и Детралекс®. На экспериментальных моделях обнаружено незначительное увеличение активности альфа-амилазы и щелочной фосфатазы (ЩФ) при пероральном введении Мексидола® в организм экспериментальных животных в терапевтических дозах; другие биохимические показатели не изменялись при сравнении с контролем. В то же время при введении Детралекса® в терапевтической дозе у животных наблюдалось значительное увеличение активности лактатдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, альфа-амилазы, ЩФ, обнаружено увеличение концентрации общего билирубина в сыворотке крови, что указывает на повреждающее действие препарата на клетки печени и поджелудочной железы. Методом ядерного магнитного резонанса показано присутствие сукцината в структурном комплексе в молекуле Мексидол®, по всей видимости, через образование электростатической связи между отрицательно заряженной карбоксильной группой сукцината и протонированным пиридиниевым кольцом препарата, несущим положительный заряд. Обнаружено структурное подобие Мексидола® и концевого фрагмента Детралекса® с адреналином и норадреналином, что может указывать на схожее фармакологическое действие этих препаратов, при этом молекулы Мексидола® и Детралекса® могут выступать как синергисты или антагонисты адреналина и норадреналина. Изучено влияние различных концентраций Мексидола® на изменение формы эритроцитов.

Ключевые слова: физико-химический анализ, биохимический анализ, адреналин, эритроциты, Мексидол®, Детралекс®.

Исследование препарата Мексидол® (действующее вещество – этилметилгидроксипиридина сукцинат) проводится на протяжении длительного времени. В разные годы изучались его антиоксидантные, антигипоксические, ноотропные и другие свойства, проведен сравнительный хемореактомный анализ препарата с использованием баз данных HMDB (Human Metabolome Database) и PubChem. В то же время молекулярные механизмы вышеперечисленных эффектов исследованы недостаточно полно.

В ряде работ указывается на способность Мексидола® активировать сигнальные пути ERK1/2 и AKT, что, по мнению авторов, тормозит апоптоз нейронов. При этом в некоторых исследованиях установлено, что активация сигнальных путей ERK1/2 и AKT может привести к развитию неопластических процессов. На основе хемореактомного анализа Мексидола® делается вывод о его гипохолестеринемической и гипогликемической активности. Однако убедительных экспериментальных данных о влиянии препарата на эти биохимические показатели не были обнаружены нами в литературных источниках. Большинством авторов рассматривается возможное взаимодействие Мексидола® с рецепторами ацетилхолина, глутамата, ГАМК, серотонина.

Целью нашей работы стал сравнительный биохимический анализ антиоксидантных препаратов Мексидол® и Детралекс®.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Используемые препараты

В работе использованы аптечные варианты лекарственных препаратов Мексидол® («Фармасофт», Россия) и Детралекс® (ООО «Сердикс», Россия, представительство фирмы «Лаборатория Сервье», Франция). Мексидол® использовали в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл, Детралекс® – в виде таблеток 500 мг (микронизированная флавоноидная фракция, включающая 450 мг диосмина и 50 мг гесперидина).

Однократная доза Мексидола®, вводимого экспериментальным животным (белые беспородные мыши), составила 0,018 мг/20 г – 0,18 мг/20 г веса или 0,9 и 9 мг/кг веса соответственно. Расчет:

к 1 мл раствора препарата добавляли 2 мл физраствора и брали 1 мкл или 10 мкл на одно кормление в день, в течение 6 дней.

В случае с Детралексом® одну таблетку растирали в фарфоровой посуде, добавляли 30 мл диметилсульфоксида (ДМСО) и брали из приготовленного раствора 10 мкл на однократное кормление в течение 6 дней. Однократная доза вводимого препарата составила 0,18 мг/20 г веса или 9 мг/кг.

Физико-химические методы исследования

Для проведения высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) использовали хроматограф Agilent 1200, колонку Agilent XDB-C18, элюент «ацетонитрил–вода» в градиенте концентрации, детектор диодно-матричный (УФ). Ядерный магнитный резонанс (ЯМР) снимали на ЯМР-спектрометре (400 МГц) фирмы Agilent по стандартным методикам.

Биохимические методы исследования

Исследования были выполнены на белых беспородных мышах. Контрольные и экспериментальные группы формировали из 3-месячных самцов весом 20 г. Подопытные животные были распределены на следующие группы:

- нулевая группа – интактные животные (10 мышей);
- первая группа (контроль, n=10) – мыши, не подвергавшиеся воздействиям Мексидола® и Детралекса® и получавшие только физраствор 10 мкл;
- вторая группа (n=20) – мыши, получавшие Мексидол® в физрастворе из расчета 9 мг/кг веса;
- третья группа (n=20) – мыши, получавшие Мексидол® в физрастворе из расчета 0,9 мг/кг веса;
- четвертая группа – мыши, получавшие раствор ДМСО;
- пятая группа – мыши, получавшие Детралекс® из расчета 9 мг/кг в растворе ДМСО.

Выбранные концентрации не превышают максимальных переносимых доз для использовавшихся лекарственных средств. Все препараты вводились в течение 6 дней в виде масляных суспензий в количестве 10 мкл 1 раз/сут перорально с использованием зонда. По окончании эксперимента производился забор крови у мышей путем декапитации. Экспериментальная часть работы выполнена в соответствии с протоколами Женевской конвенции и принципами надлежащей лабораторной практики (Национальный стандарт Российский Федерации ГОСТ Р 53434-2009; Практическое руководство по биологической безопасности в лабораторных условиях, 2007, 2010).

В лабораторных исследованиях анализировалась сыворотка крови белых беспородных мышей-самцов. Для этого кровь собиралась в сухую, чистую пробирку без использования антикоагулянтов. Для ускоренного образования кровяного сгустка пробирку со смешанной кровью помещали на 10 мин в термостат с температурой 37 °С, затем с помощью тонкой стеклянной палочки аккуратно отделяли сгусток от стенок пробирки. После этого пробирку центрифугировали в течение 10 мин при 2000 оборотах/мин. Полученную сыворотку переносили в сухую, чистую пробирку и использовали для дальнейшего клинико-лабораторного исследования.

Определение биохимических показателей крови проводилось с помощью полуавтоматического биохимического анализатора HOSPITEX Screenmaster (Швейцария), оборудованного термостатом, фотометром и микропроцессором. Для работы на анализаторе применяли стандартные наборы реактивов производства ЗАО «Диакон-ДС». В сыворотке крови определяли активность аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), альфа-амилазы, концентрацию глюкозы, лактата, общего холестерина, общего белка, альбумина, мочевины, креатинина. Методы являются унифицированными.

Цитологическое исследование мазка крови

Перед непосредственным добавлением раствора Мексидола® в кровь он предварительно разводился в физрастворе (0,9% раствор натрия хлорида) во избежание гемолиза. Смесь раствора Мексидола® и физраствора добавлялась в кровь таким образом, чтобы конечная концентрация действующего вещества (этилметилгидроксипиридина сукцината) в крови составляла следующие концентрации: 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12,5 и 30 мМ. С каждой концентрацией производилась инкубация 15 и 30 мин. После инкубации делался мазок крови на стекле.

Морфологическое исследование эритроцитов осуществляли при помощи иммерсионной световой микроскопии при увеличении × 100. Количество измененных эритроцитов подсчитывали на 8 микроскопических полях зрения, сумму клеток делили на 8 и получали среднее количество эритроцитов с различной формой. Среднее количество клеток разной формы выражали в процентах.

Оценку морфологии эритроцитов проводили по классификации B.H. O'Conner (1984). К нормальным клеткам относили дискоциты – клетки дисковидной двояковогнутой формы, к пойкилоцитам – эритроциты с измененной формой, к обратимо деформированным эритроцитам (ОДЭ) – эхиноциты и стоматоциты, к необратимо деформированным (НОДЭ) – шизоциты. Проводили расчет индекса обратимости (ИОЭ) по формуле ОДЭ%/НОДЭ%.

Методы статистического анализа

Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи пакета программ Statistica 6.0.

Для анализа эффектов на бактериальных клетках и при работе с животными статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0. Проверку нормальности распределения количественных показателей выполняли с использованием критерия Колмогорова–Смирнова, коэффициентов асимметрии и эксцесса. Оценку различий между выборками проводили с использованием t-критерия Стьюдента, так как переменные соответствовали нормальному распределению.

В анализе использованы следующие статистические показатели: n – число наблюдений; M – среднее арифметическое значение; m – среднеквадратическая ошибка; p – коэффициент достоверности.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0{,}05$, что соответствует требованиям, предъявляемым к медико-биологическим исследованиям.

Взаимосвязь между качественными признаками устанавливали путем выявления взаимной сопряженности. Для достижения поставленной цели был рассчитан критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Данная поправка используется при низких абсолютных частотах в таблице (менее 10). С помощью четырехпольной таблицы сопряженности (2 × 2) установлена связь между признаками и дана количественная оценка этой взаимосвязи.

При работе с животными наряду с параметрической применяли непараметрическую ранговую статистику для различных выборок (выборка составляла от 6 до 8 животных); в качестве дополнения использовался U-критерий Манна–Уитни. На его основании рассчитывался Z-критерий Фишера и показатель достоверности p. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Физико-химические исследования

При исследовании хроматографического профиля Мексидола® детекция препарата происходит на 4-й минуте, что характеризуется появлением пика, соответствующего этому лекарственному средству (спектр его поглощения соответствовал эталонному препарату Мексидола® с максимами поглощения на 220 и 290 нм). Уширение пика после 4-й минуты, скорее всего, указывает на присутствие в образце сукцината.

Проведено исследование ЯМР-спектра Мексидола®, что косвенно указывает на присутствие сукцината в структурном комплексе в молекуле препарата, по всей видимости, через образование электростатической связи между отрицательно заряженной карбоксильной группой сукцината и протонированным пиридиниевым кольцом Мексидола®, несущим положительный заряд (^{1}H ЯМР (400 МГц, D_2O_10%), δ, м.д.: 1,06 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 2,33 (с, 2H), 2,39 (с, 2H), 2,73 (к, J = 7,6 Hz, 2H), 7,24 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 8,7 Гц, 6H)).

Биохимические исследования

На экспериментальных моделях обнаружено незначительное увеличение активности альфа-амилазы и ЩФ при пероральном введении Мексидола® в организм экспериментальных животных в терапевтических дозах. Другие биохимические показатели не изменялись при сравнении с контролем (*табл. 1*).

В то же время при введении Детралекса® в максимальной терапевтической дозе у животных наблюдалось значительное увеличение активности ферментов – ЛДГ, АсАТ, АлАТ, альфа-амилазы, ЩФ, обнаружено увеличение концентрации общего билирубина в сыворотке крови, что указывает на повреждающее действие препарата на клетки печени и поджелудочной железы. В проведенных исследованиях не обнаружено гипохолестеринемической и гипогликемической активности этого препарата (*табл. 2*).

Структурное подобие биологически активных соединений

В работе представлены структурные формулы Мексидола®, диосмина, витамина B_6, адреналина и норадреналина, квантово-химические расчеты молекул которых будут темой наших дальнейших исследований, поскольку структурное подобие Мексидола® и концевого фрагмента Детралекса® может указывать на схожее фармакологическое действие этих препаратов. При этом молекулы Мексидола® и Детралекса® могут выступать как синергисты или антагонисты витамина B_6, адреналина и норадреналина (*рис.*).

Цитологические исследования

Поскольку максимальная концентрация Мексидола® достигается в крови через 30 мин, интересно посмотреть, как препарат будет взаимодействовать с эритроцитами крови. Поскольку при внутривенном и внутримышечном введении Мексидола® в дозе 400–500 мг его концентрация составит примерно 5 мМ, целесообразно исследовать близкий диапазон концентраций препарата и его цитологическое действие на красные клетки крови.

После подсчета клеток в микроскопических полях зрения строились процентные зависимости количества клеток различной формы от концентрации Мексидола®.

Таблица 1. Биохимические показатели при использовании препарата Мексидол® (M±m)

ПОКАЗАТЕЛИ	КОНТРОЛЬ	МЕКСИДОЛ® 9 МГ/КГ	МЕКСИДОЛ® 0,9 МГ/КГ
Глюкоза, ммоль/л	3,28±0,75	3,35±0,26	4,39±0,67
Холестерин, ммоль/л	1,12±0,11	1,84±0,11*	1,82±0,23*
ТГ, ммоль/л	1,61±0,27	2,19±0,16	2,07±0,24
Мочевина, ммоль/л	3,85±0,7	3,26±0,62	3,51±0,09
Креатинин, мкмоль/л	39,75±18,17	16,63±4,08	18,1±8,06
Общий белок, г/л	28,31±2,92	32,74±0,74	35,15±1,35
Альбумин, г/л	22,21±1,68	21,44±2,22	27,39±1,27
Билирубин, мкмоль/л	2,45±0,85	5,84±0,45*	3,49±0,33#
ЛДГ, Ед./л	410,5±110,28	482,25±39,44	617,75±52,23
Амилаза, Ед./л	1504,5±137,76	1820,25±226,63	1953,25±176,88
ЩФ, Ед./л	108,23±8,54	147,43±18,27*	166,75±10,4*
АлАТ, Ед./л	18,26±3,24	22,02±5,29	26,33±2,71
АсАТ, Ед./л	71,3±10,18	76,78±12,76	91,55±4,33
ГГТ, Ед./л	5,1±0,56	5,1±0,42	3,07±0,26*#

Примечание: * – достоверное отличие от контрольной группы (p <0,05); # – достоверное отличие между группами «Мексидол® 9 мг» и «Мексидол® 0,9 мг» (p <0,05); ТГ – триглицериды; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ЩФ – щелочная фосфатаза; аланинаминотрансфераза (АлАТ); аспартатаминотрансфераза (АсАТ), ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза.

Таблица 2. Биохимические показатели при использовании препарата Детралекс® (M±m)

ПОКАЗАТЕЛИ	ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИД (КОНТРОЛЬ)	ДЕТРАЛЕКС® 9 МГ/КГ
Глюкоза, ммоль/л	3,02±0,48	5,02±0,3*#
Холестерин, ммоль/л	1,72±0,25	1,75±0,17
ТГ, ммоль/л	2,14±0,2	2,5±0,47
Мочевина, ммоль/л	5,04±1,43	4,4±0,86
Креатинин, мкмоль/л	17,56±1,97	14,96±4,86
Общий белок, г/л	30,23±1,07	34,76±1,32
Альбумин, г/л	21,97±0,78	25,16±0,43*
Билирубин, мкмоль/л	2,72±0,39	14,63±4,12
ЛДГ, Ед./л	1347,75±337,12○	1437±287,96#
Амилаза, Ед./л	1782±128,44	1979±299,6
ЩФ, Ед./л	464,63±59,44○	253,63±43,2*
АлАТ, Ед./л	30,65±13,01	40,89±1,95#▲
АсАТ, Ед./л	111,56±20,6	106,95±7,09
ГГТ, Ед./л	2,63±0,39○	4,86±2,45

Примечание: * – достоверное отличие от контрольной группы («Диметилсульфоксид») (p <0,05); # – достоверное отличие от группы «Мексидол® 9 мг» (p <0,05); ○ – достоверное отличие группы «Диметилсульфоксид» от контрольной (p <0,05); ▲ – достоверное отличие от группы «Мексидол® 0,9 мг» (p <0,05); ТГ – триглицериды; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ЩФ – щелочная фосфатаза; аланинаминотрансфераза (АлАТ); аспартатаминотрансфераза (АсАТ), ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза.

Из *табл. 3* видно, что цифровые значения имеют достоверное различие в концентрации 6 мМ; в ней здоровых нормальных эритроцитов (дискоцитов) гораздо больше на 30, нежели на 15 мин инкубации.

Цифровые значения имеют достоверные отличия в концентрациях 6 и 12,5 мМ. В концентрации 6 мМ количество эхиноцитов на 15 мин экспозиции больше, чем на 30, а в концентрации 12,5 мМ количество эхиноцитов на 30 мин экспозиции, наоборот, превышает их количество на 15 мин.

Обнаруживаются достоверные различия при концентрациях Мексидола® 6; 8 и 12,5 мМ. В концентрации 6 мМ количество шизоцитов на 15-й минуте экспозиции гораздо больше, чем на 30 мин, а в концентрации 8 мМ количество шизоцитов на 30 мин, напротив, превышает их количество на 15 мин. Далее, вплоть до концентрации Мексидола® 12,5 мМ, происходит достоверный рост числа шизоцитов на 30 мин экспозиции, в то время как число шизоцитов на 15 мин остается практически минимальным.

Таким образом, можно сказать, что с увеличением концентрации Мексидола® от 8 мМ и выше с течением времени происходит рост числа измененных эритроцитов (эхиноцитов и шизоцитов) и уменьшение дискоцитов. 15 мин инкубации в этом концентрационном диапазоне были наиболее эффективным временем, так как число дискоцитов было гораздо выше, число эхиноцитов падало, а доля шизоцитов достигала минимальных величин.

Концентрация Мексидола® 6 мМ прямо противоположно отличалась эффектами от более высоких концентраций. На этой концентрации препарата со временем количество дискоцитов возрастало, а доли эхиноцитов и шизоцитов были минимальными, т.е. именно 30 мин инкубации были наиболее физиологически эффективными (см. *табл. 3*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из представленных данных, можно сделать следующие выводы:

1. достоверные различия в изменении формы эритроцитов начинаются с концентрации Мексидола® 6 мМ и выше;
2. в концентрации Мексидола® 6 мМ на 15 мин экспозиции количество дискоцитов меньше, чем на 30 мин, доля эхиноцитов, наоборот, возрастает по сравнению с 30 мин экспозиции, количество шизоцитов также намного больше на 15 мин, чем при 30 мин инкубации. На 30 мин экспозиции соответственно увеличивается доля дискоцитов, а проценты эхиноцитов и шизоцитов минимальны;
3. в концентрациях Мексидола® от 8–12 мМ при 15 мин экспозиции количество дискоцитов увеличивалось по сравнению с 30 мин, доля эхиноцитов, напротив, падает по сравнению с 30 мин экспозиции, а количество шизоцитов остается минимальным, и происходит рост их числа на 30 мин экспозиции.

Рис. Структурное подобие концевых фрагментов Мексидола® (этилметилгидроксипиридина сукцината (А), адреналина (Б), витамина B_6 (В) и диосмина (Г)

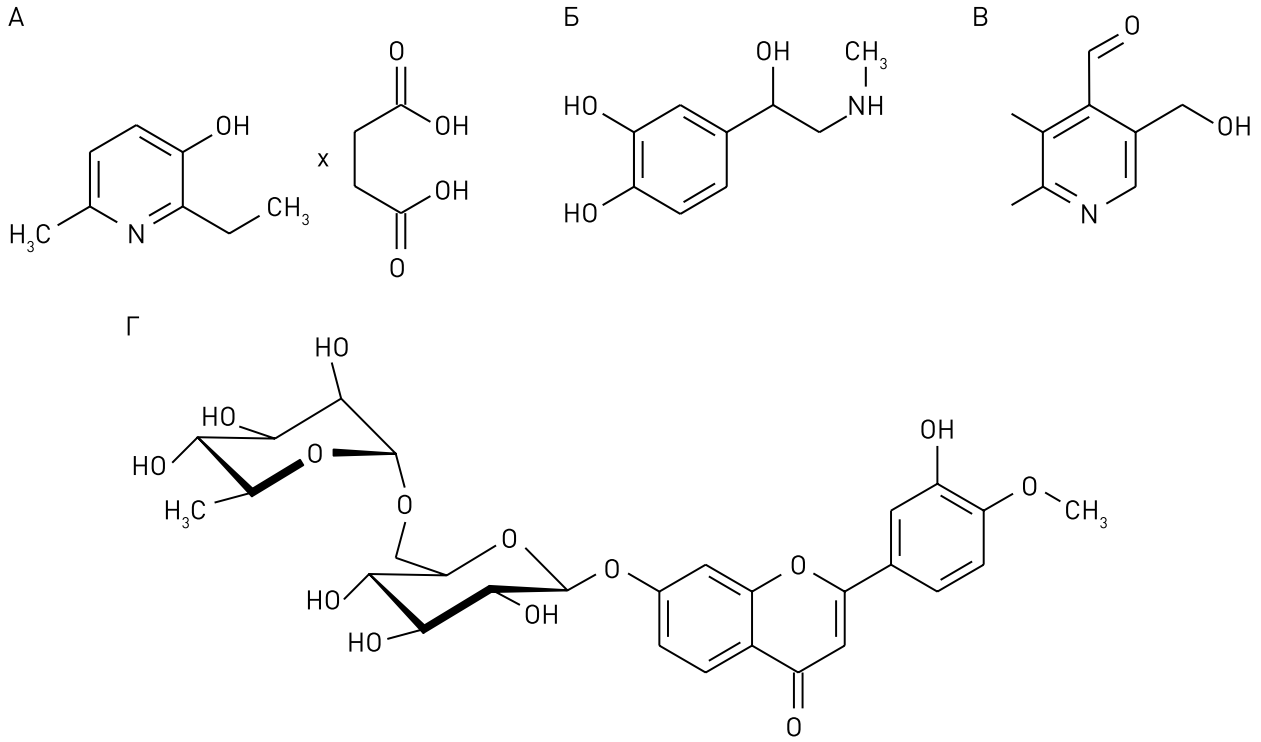


Таблица 3. Количественное определение нормальных (дискоцитов) и измененных форм эритроцитов после добавления в среду препарата Мексидол® в концентрациях 1,5–12,5 мМ и временных экспозициях от 15 до 30 мин (M±m)

КОНЦЕНТРАЦИЯ ПРЕПАРАТА, ВРЕМЕННАЯ ЭКСПОЗИЦИЯ	ДИСК.	ЭХИН.	СТОМАТ.	ШИЗ.	ПРОЦЕНТ ДИСК.	ПРОЦЕНТ ЭХИН.	ПРОЦЕНТ ШИЗ.	ПРОЦЕНТ СТОМАТ.
2 мМ Мексидола®, 15 мин	1,13±0,61	5,38±1,36	0,13±0,13	115,5±3,08	0,91±0,49	4,35±1,06	94,64±1,55	0,1±0,1
2 мМ Мексидола®, 30 мин	4±1,24	6,63±1,44	0,13±0,13	98±4,56	3,73±1,19	6,17±1,42	89,97±2,52	0,13±0,13
4 мМ Мексидола®, 15 мин	15±9,04	2,5±1,25	0±0	78,75±16,59	23,09±14,28	2,51±1,32	74,4±13,82	0±0
4 мМ Мексидола®, 30 мин	8,75±1,77	5,13±1,11	0,5±0,38	118,13±8,99	6,83±1,48	3,88±0,8	88,9±1,32	0,39±0,29
6 мМ Мексидола®, 15 мин	7,63±1,43	9,25±1,41	0,38±0,38	102,88±5,19	6,61±1,42	7,65±1,02	85,44±1,57	0,3±0,3
6 мМ Мексидола®, 30 мин	64±2,9	0±0	8,38±1,31	0,88±0,3	87,41±1,83	0±0	1,23±0,4	11,36±1,68
12,5 мМ Мексидола®, 15 мин	91,5±4,55	0±0	9,63±0,68	4,75±0,62	86,33±0,96	0±0	4,41±0,49	9,26±0,81
12,5 мМ Мексидола®, 30 мин	8,88±2,3	9,38±1,64	0,25±0,16	100,5±5,27	7,93±2,49	7,74±1,19	84,12±2,32	0,21±0,14
1,5 мМ Мексидола®, 15 мин	56,88±6,37	46,13±9,75	0±0	20,25±5,52	46,7±5,73	35,62±6,73	17,68±6,11	0±0
1,5 мМ Мексидола®, 30 мин	76,88±4,12	30,5±3,71	0,63±0,5	17,25±3,42	61,83±4,02	24,07±2,36	13,6±2,64	0,5±0,4
3мМ Мексидола®, 15 мин	1,25±0,53	1,75±0,45	0±0	162,88±16,38	0,78±0,32	1,07±0,25	98,16±0,34	0±0
3 мМ Мексидола®, 30 мин	6,25±1,58	6,75±1,72	0±0	208,88±7,76	2,89±0,82	3,12±0,88	93,98±1,68	0±0
8 мМ Мексидола®, 15 мин	36±5,4	13,25±3,9	0,25±0,25	2,25±0,7	68,77±7,45	25,91±6,92	4,93±1,76	0,38±0,38
8 мМ Мексидола®, 30 мин	13,88±3,34	34,5±3,6	1±0,38	26,75±6,71	19,43±4,86	46,45±5,99	32,84±6,27	1,28±0,5

Примечание: диск. – дискоциты; эхин. – эхиноциты; стомат. – стоматоциты; шиз. – шизоциты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карпищенко Н.Н., Грачев С.В. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. Под ред. Н.Н. Карпищенко, С.В. Грачева. М.: Профиль-2С, 2010. 358 с.
2. Торшин И.Ю., Громова О.А., Сардарян И.С., Федотова Л.Э. Сравнительный хемореактомный анализ мексидола. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2016. № 4. С. 19–30.
3. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 12. С. 86–90.
4. Торшин И.Ю., Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М.: Изд. МЦНМО, 2012. 687 с.
5. Torshin I.Y. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. Nova Biomedical Books. NY, USA. 2007.
6. Olianas M.C., Dedoni S., Onali P. Protection from interferon-induced neuronal apoptosis through stimulation of muscarinic acetylcholine receptors coupled to ERK1/2 activation. Br J Pharmacol. 2016; 173(19): 2910–28.
7. Avolio E., Mahata S.K., Mantuano E., Mele M., Alo R., Facciolo R.M., Talani G., Canonaco M. Antihypertensive and neuroprotective effects of catestatin in spontaneously hypertensive rats: interaction with GABAergic transmission in amygdala and brainstem. Neuroscience. 2014; 270; 48–57.
8. Young W. Spinal cord regeneration. Cell Transplant. 2014; 23(4–5); 573–611.
9. Nishizaki T., Matsuoka T., Nomura T., Sumikawa K. Modulation of Ach receptor currents by arachidonic acid. Brain Res Mol Brain Res. 1988; 57(1); 173–79.
10. Jiang K. et al. Pivotal role of phosphoinositide-3 kinase in regulation of cytotoxicity in natural killer cells. Nat Immunol. 2000; 1(5): 419–25.
11. Arai A. et al. SDF-1 synergistically enhances IL-3-induced activation of the Raf-1/MEK/Erk signaling pathway through activation of Rac and its effector Pak kinases to promote hematopoiesis and chemotaxis. Cell Signal. 2005; 17(4): 497–506

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСКРАНИАЛЬНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В КОРРЕКЦИИ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

В.А. ДРОБЫШЕВ[1], Л.А. ШПАГИНА[2], О.Н. ГЕРАСИМЕНКО[2]
[1]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
[2]ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая больница № 2», г. Новосибирск

Цель исследования – изучить эффективность использования лекарственного электрофореза Мексидола® на клиническое течение, показатели микроциркуляции у больных с диабетическими непролиферативными ретинопатиями.

Материал и методы. Было обследовано 47 больных среднего возраста 54,2±2,6 года с верифицированным диагнозом СД 2 типа, средней тяжести, с диабетическими ретинопатиями. Базовое лечение включало метформин (850 мг 2 раза/сут), вазоактивные и витаминные средства. Методом случайной выборки все больные были разделены на две группы: в первой (основной) группе (n=25) базовая терапия была дополнена курсом лекарственного электрофореза Мексидола® по глазнично-затылочной методике Бургиньона; вторую группу (группу сравнения) составили 22 больных, получавших с базовой терапией электрофорез 0,5% раствора никотиновой кислоты по идентичной методике. В контрольную группу вошли 18 мужчин и женщин без клинически значимых заболеваний со стороны эндокринной и сердечно-сосудистой системы. Обследование пациентов включало осмотры эндокринолога, окулиста, физиотерапевта, а также ряд клинико-функциональных методик, которые выполнялись исходно и по завершении лечебного курса.

Результаты. По окончании терапевтического курса в первой группе отмечались более выраженные положительные изменения следующих параметров: степень выраженности симптомов диабетической ретинопатии (тест Амслера), усредненные показатели остроты зрения *(visus)* на ведущий глаз, амплитуда медленных вазомоторных колебаний (LF), показатель базальной микроциркуляции.

Заключение. Введение Мексидола® с помощью лекарственного электрофореза в комплексном лечении непролиферативных диабетических ретинопатий способствовало коррекции клинических проявлений заболевания и улучшению перфузии крови в микроциркуляторное русло в большей степени, чем при применении 0,5% раствора никотиновой кислоты для введения гальваническим током. Предложенная методика применения Мексидола® может быть использована в комплексном лечении микроциркуляторных и метаболических расстройств у больных с различной патологией при высоком сосудистом риске.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая непролиферативная ретинопатия, электрофорез, Мексидол®.

К отличительным особенностям сахарного диабета (СД) относится высокая распространенность в популяции и частое развитие тяжелых осложнений: заболевание в 70–80% случаев сопровождает заболевания системы кровообращения, в 15–40 раз увеличивает риск гангрены и ампутаций нижних конечностей и в 10 раз – патологии органа зрения с развитием слепоты. Поздние сосудистые осложнения СД (ретинопатия, нефропатия, синдром диабетической стопы, полинейропатия) становятся главными причинами инвалидизации больных. Актуальность комплексного решения проблем профилактики инвалидности определяется необходимостью обеспечения активной и творческой жизни лиц с ограниченными возможностями, повышения качества их жизни, возвращения к трудовой и общественной деятельности.

В последние годы наметилась тенденция к комплексному использованию физиотерапевтических и медикаментозных методов в лечении осложнений СД, но эти работы немногочисленны, что делает востребованным проведение дальнейших исследований. В арсенале методов лечения диабетических ретинопатий важное место отводится использованию технологий и препаратов, направленных на коррекцию метаболических и сосудистых нарушений, улучшение функционального состояния нервной системы.

Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат) был создан на основе эмоксипина с включением в его молекулу янтарной кислоты, что обеспечило расширение терапевтических возможностей препарата. Действие Мексидола® заключается в антиоксидантном и мембранопротекторном эффектах, которые обеспечиваются ингибированием свободно-радикального окисления липидов клеточных мембран и модулированием синтеза простагландинов, повышением активности антиоксидантных ферментов организма, повышением содержания полярных фракций липидов и снижением соотношения «холестерин–фосфолипиды», модулированием активности ферментов и рецепторных комплексов мембран клеток мозга и крови (эритроцитов и тромбоцитов), а также активацией энергосинтезирующих функций митохондрий.

В исследованиях Д.Ю. Пенионжкевич, Ф.Е. Горбунова (2009) было показано, что Мексидол® сохраняет свои физико-химические свойства при гальванизации и поэтому может быть использован для электрофореза при введении с анода. Однако немногочисленные работы в этом направлении посвящены эндоназальному использованию препарата, тогда как трансцеребральная (глазнично-затылочная) методика его применения позволяет осуществить более перспективное (прямое!) введение Мексидола® в ЦНС и усилить его действие влиянием гальванического тока. Оптимизация лечения больных диабетической непролиферативной ретинопатией с помощью электрофореза Мексидола® позволит улучшить показатели мозгового кровообращения, снизить явления гипоксии, что повысит когнитивные возможности пациентов и повысит качество их жизни.

Все выше изложенное определило цель нашего исследования: изучить эффективность использования лекарственного электрофореза Мексидола® на клиническое течение, показатели микроциркуляции у больных с диабетическими непролиферативными ретинопатиями.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В условиях амбулаторного консультативно-диагностического центра ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая больница № 2» (г. Новосибирск) было обследовано 47 больных (28 женщин и 19 мужчин) в возрасте от 35 до 65 лет (средний возраст 54,2±2,6 года) с верифицированным диагнозом «СД 2 типа, средней тяжести, с диабетическими ретинопатиями».

Критериями включения в исследование были:
- СД 2 типа, легкой и средней степени тяжести, фаза субкомпенсации. Целевой уровень HbA1c 6,5–7,0%;
- диабетическая ретинопатия 2А и 2В по АДА (2002) (непролиферативная легкой и средней степени тяжести);
- возраст 35–65 лет.

К критериям исключения относились пролиферативная диабетическая ретинопатия 3, макулопатия (АДА, 2002), офтальмологические осложнения СД (гемофтальм, глиоз, неоваскулярная глаукома, отслойка сетчатки), злокачественные новообразования или подозрения на них, системные заболевания крови, декомпенсированные состояния со стороны эндокринной и сердечно-сосудистой систем, печени, почек, заболевания сердечно-сосудистой системы, бронхолегочного аппарата, печени и почек в стадии декомпенсации или обострения.

На проведение исследования было получено разрешение локального этического комитета. Всеми пациентами был подписан лист информированного согласия на участие в исследовании.

Базовое лечение включало сахароснижающие препараты (метформин по 850 мг 2 раза/сут), вазоактивные (Актовегин®) и витаминные средства (Аскорутин, Аевит). Методом случайной выборки все больные были разделены на две группы:
- в первой (основной) группе, состоящей из 25 человек, базовая терапия была дополнена курсом лекарственного электрофореза Мексидола® по глазнично-затылочной методике Бургиньона;
- вторую группу (группу сравнения) составили 22 больных, получавших с базовой терапией электрофорез 0,5% раствора никотиновой кислоты по идентичной методике.

В контрольную группу вошли 18 мужчин и женщин, рандомизированных по возрасту, без клинически значимых заболеваний со стороны эндокринной и сердечно-сосудистой системы.

Обследование пациентов включало осмотры эндокринолога, окулиста, физиотерапевта, а также ряд клинико-функциональных методик, которые выполнялись исходно и по завершении лечебного курса:
- опрос на выявление симптомов диабетической ретинопатии (нарушение зрения, боли в глазах, покраснение глаз, резкое ухудшение зрения в темноте);
- тест Амслера на выявление патологии центральной части сетчатки;
- визометрия;
- офтальмоскопия;

- лазерная допплеровская флоуметрия (ЛДФ) параорбитальной клетчатки для оценки состояния и регуляции кровотока в микроциркуляторном русле на лазерном анализаторе скорости поверхностного капиллярного кровотока (ЛАКК-01).

Для проведения статистической обработки использовали статистический пакет Statistics 17.0. Проверку на нормальность распределения признаков проводили с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. При наличии нормального распределения признака данные были представлены в виде «среднее±ошибка среднего» (M±m). Центральные тенденции и меры рассеивания признаков были описаны путем использования медианы (Me) и интерквартильного размаха в формате Me [LQ; UQ]. Если распределение изучаемых выборок отличалось от нормального или данные были представлены в баллах, применяли непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05.

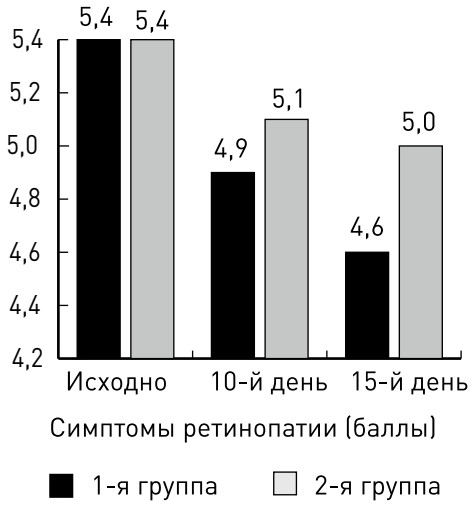
Лекарственный электрофорез 5% раствором Мексидола®, как уже отмечалось, проводили по глазнично-затылочной методике Бургиньона, при этом 2 лекарственные прокладки диаметром 5 см пропитывали 1,0 мл препарата (50 мг) каждую и помещали на глаза поверх закрытых век. Индифферентную гидрофильную прокладку размером 6×8 см (50 см^2) налагали на заднюю поверхность шеи. Раздвоенный анод (+) в виде двух активных электродов округлой формы диаметром 5 см накладывали на глаза, поверх лекарственных прокладок. Пассивный электрод площадью 50 см^2 располагали поверх гидрофильной прокладки на задней поверхности шеи и соединяли с отрицательной клеммой (-) аппарата. Процедуры проводились ежедневно при силе тока от 2,0 до 4,0 мА по 30 мин, курс составлял 15 процедур.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У обследованных пациентов выявлялся отрицательный тест Амслера, что указывало на отсутствие значимых нарушений в состоянии зрительного нерва. По окончании терапевтического курса положительные изменения со стороны органа зрения наблюдались в обеих группах обследованных, при этом в первой группе, по сравнению со второй, отмечался более быстрый и значимый эффект (*рис. 1*): степень выраженность симптомов диабетической ретинопатии статистически значимо сократилась уже через 10 дней лечения от исходных 5,4 (5,3; 5,6) баллов до 4,9 (4,7; 5,2) баллов, а к завершению периода наблюдения составила 4,6 (4,3; 4,9) баллов. В то же время у пациентов второй группы коррекция субъективной симптоматики со стороны органа зрения имела достоверно меньшую скорость развития эффекта.

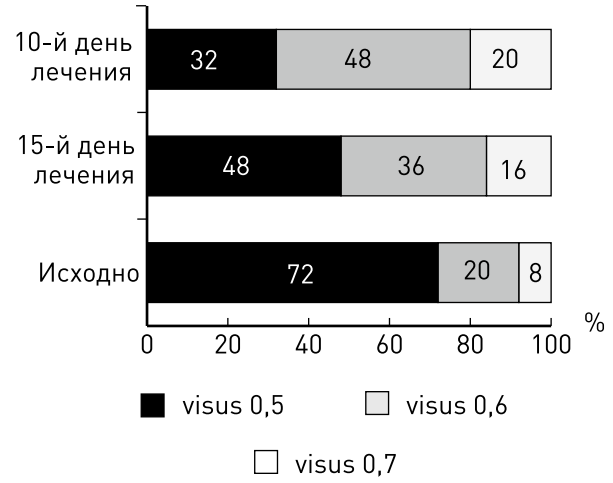
Результаты опроса пациентов подтверждались данными визометрии (*рис. 2*): у больных в первой группе усредненные показатели остроты зрения (*visus*) на ведущий глаз в пределах 0,5 усл. ед., исходно регистрировались у 72% осмотренных, тогда как 0,6 и 0,7 усл. ед. – только у 20 и 8% соответственно. Вместе с тем к 10-му дню лечения число осмотренных с остротой зрения 0,6 и 0,7 усл. ед. значимо возросло в 1,8 и 2,0 раза соответственно; к завершению периода наблюдения частота регистрации остро-

Рис. 1. Выявление симптомов диабетической ретинопатии в динамике наблюдения (баллы)



Примечание: * – достоверность внутригрупповых различий в динамике лечения, p <0,05.

Рис. 2. Показатели остроты зрения на ведущий глаз у пациентов первой (основной) группы в динамике наблюдения (усл. ед.)



Примечание: * – достоверность различий в динамике лечения, p< 0,05.

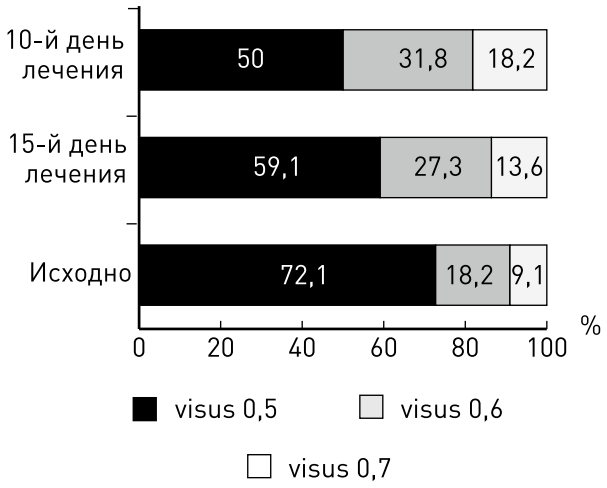
ты зрения 0,7 усл. ед. статистически достоверно увеличилась от исходных значений в 2,5 раза, тогда как процент лиц с остротой зрения 0,5 усл. ед., напротив, сократился в 2,3 раза.

Изучение аналогичных показателей у пациентов второй группы указывало на менее выраженные позитивные сдвиги (*рис. 3*). Так, если исходно полученные значения достоверно не отличались от параметров основной группы, то к 10-му дню наблюдения скорость изменений оказалась более низкой: частота выявления остроты зрения на ведущий глаз с показателем 0,5 усл. ед. сократилась только в 1,2 раза, а с показателями 0,6 и 0,7 усл. ед. увеличилась в 1,5 раза соответственно. К завершению периода наблюдения ситуация с остротой зрения у пациентов в этой группе не претерпела существенных сдвигов.

При исследовании глазного дна у большинства пациентов обеих групп (76,6%) были обнаружены единичные микроаневризмы, точечные кровоизлияния, характерные для диабетической ретинопатии. В динамике лечения достоверных изменений со стороны состояния сетчатки глаза выявлено не было.

Изучение амплитудно-частотных ритмов кровотока в микроциркуляторном русле, согласно лазерной допплеровской флуометрии, показало следующее: у пациентов в первой группе к завершению лечебного курса отмечалось увеличение амплитуды медленных вазомоторных

Рис. 3. Показатели остроты зрения на ведущий глаз у пациентов второй (контрольной) группы в динамике наблюдения (усл. ед.)



Примечание: * – достоверность различий в динамике лечения, p< 0,05.

колебаний (LF) до 4,2±0,3 перф. ед. против 3,5±0,4 перф. ед. исходно (p=0,032), что позволяло предполагать улучшение гемоциркуляторных процессов (*табл. 1*). Однонаправленные тенденции были зафиксированы в отношении амплитуды пульсовых колебаний (CF), обусловленной изменениями скорости движения эритроцитов в микрососудах, за счет перепадов

Таблица 1. Амплитудно-частотный спектр осцилляций кровотока параорбитальной клетчатки у пациентов с диабетической ретинопатией до и после лечения

ПОКАЗАТЕЛИ	ГРУППЫ	ДО ЛЕЧЕНИЯ			ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ		
		LF	HF	CF	LF	HF	CF
Fmax (перф. ед.)	1-я	4,3±0,2	21,9±0,7	91,8±0,8	4,7±0,4	23,9±0,7	92,8±0,3
	2-я	4,3±0,4	21,3±0,8	88,7±0,9	4,4±0,2	21,7±0,6	88,9±1,5
	Контроль	4,9±0,6	26,7±0,4	96,2±0,6			
Amax (перф. ед.)	1-я	3,5±0,4	2,7±0,3	1,6±0,1	4,2±0,4*	2,9±0,3	1,7±0,1
	2-я	3,6±0,3	2,6±0,3	1,5±0,2	3,7±0,5	2,8±0,4	1,6±0,5
	Контроль	4,2±0,6	2,9±0,5	1,8±0,3			
Amax/ M*100%	1-я	32,9±0,6	16,9±0,7	11,8±0,8	28,2±0,6*	14,9±0,7*	9,0±0,8*
	2-я	31,9±0,5	16,8±0,6	11,8±0,9	31,9±0, 5	16, 8±0,1	11,7±0,9
	Контроль	23,5±0,3	13,4±0,3	8,6,8±0,5			

Примечание: * – достоверность внутригрупповых различий до и после лечения; LF – вазомоторные колебания; CF – пульсовые колебания; HF– колебания, связанные с дыханием.

Таблица 2. Изменение показателей периферической микроциркуляции у больных с диабетической ретинопатией до и после лечения

	КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА (N=18)	1-Я ГРУППА (N=25)		2-Я ГРУППА (N=22)	
		ДО ЛЕЧЕНИЯ	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ	ДО ЛЕЧЕНИЯ	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ
ПМ пф. ед.	21,4±1,4	8,9±1,6	17,6±1,6*^	9,9±1,3	11,9±1,6*
СКО, пф. ед.	5,8±0,6	4,3±0,4	5,2±0,4*^	4,2±0,3	4,3±0,5*
Kv, %	32,1±1,9	49,9±1,8	35,5±2,0*^	48,8±2,4	47,0±2,3*
ИЭМ, усл. ед.	1,8±0,3	0,7±0,1	1,5±0,1*	0,6±0,1	0,8±0,1*

Примечание: * – достоверность различий между основной группой и группой сравнения; ^ – достоверность различий до и после лечения в одной группе; ПМ – периферическая микроциркуляция; ИЭМ – индекс эффективности микроциркуляции; СКО – среднеквадратичное отклонение; Kv – коэффициент вариации.

артериального давления. У обследованных во второй группе параметры LF и CF по завершении лечебного курса достоверно не отличались от исходных значений.

После завершения периода наблюдения показатель базальной микроциркуляции (ПМ) в первой группе увеличился в 1,9 раза по сравнению с исходными значениями (с 8,9±0,1 перф. ед. до 17,6±0,2 перф. ед., p=0,016), тогда как в группе сравнения изменения оказались менее выраженными (*табл. 2*). Индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ), косвенно свидетельствующий об состоянии перфузии крови через ткани, к окончанию лечения у пациентов в первой группе увеличился в 2,1 раза (p=0,003), тогда как во второй группе значимых изменений не было зафиксировано. Повышение активности вазомоторных механизмов на уровне микроциркуляции подтверждалось увеличением у обследованных в первой группе среднего квадратичного отклонения (СКО) в 1,2 раза, а также снижение первоначально повышенного коэффициента вариации (Kv) в 1,4 раза, тогда как в группе сравнения эти показатели достоверно не изменились.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение Мексидола® с помощью лекарственного электрофореза в комплексном лечении непролиферативных диабетических ретинопатий способствовало коррекции клинических проявлений заболевания и улучшению перфузии крови в микроциркуляторное русло в большей степени, чем при применении 0,5% раствора никотиновой кислоты для введения гальваническим током. Предложенная методика применения Мексидола® может быть использована в комплексном лечении микроциркуляторных и метаболических расстройств у больных с различной патологией при высоком сосудистом риске.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисова Н.А., Иванова М.А., Аверцев Г.Н. и соавт. Применение эндоназального электрофореза с мексидолом при ранних формах сосудистых заболеваний мозга. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Прил. 1. С. 14–16.
2. Василенко О.Ю., Дриняева Е.А., Смирнова Ю.А. Сахарный диабет у подростков (особенности течения, новые возможности и перспективы реабилитации). Медико-социальная экспертиза и реабилитация детей с ограниченными возможностями. 2009. № 3 С. 20–30.
3. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. Психофармакология, биология, наркология. 2001. № 1. С. 2–12.
4. Клебанов Г.И., Любицкий О.Б., Васильева О.В. и соавт. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина. Вопросы медицинской химии. 2001. № 3. С. 45–51.
5. Маколкин В.И., Бранько В.В., Богданова Э.А. Метод лазерной допплеровской флуометрии в кардиологии. М., 1999. 167 с.

6. Марков Н.Д., Русенко Н.И., Иноземцева Е.С. Низкочастотное электростатическое поле в лечении больных с диабетической полинейропатией нижних конечностей. Вопросы физиотерапии, курортологии и лечебной физкультуры. 2007. № 4. С. 31–33.
7. Панков В.Е. Инвалидность вследствие сахарного диабета у лиц молодого возраста и медико-социальная реабилитация. М.: Федеральное бюро медико-социальной экспертизы, 2008. 34 с.
8. Пенионжкевич Д.Ю., Горбунов Ф.Е. Комплексная физиотерапия при цереброваскулярных заболеваниях. Матер. V Всерос. форума «Здоровье нации – основа процветания России». М., 2009. С. 88–90.
9. Пузин С.Н., Василенко О.Ю. Инвалидность вследствие сахарного диабета в Российской Федерации, медико-социальная экспертиза и реабилитация. М., 2009. 268 с.
10. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. 480 с.
11. Amsler M. Earliest symptoms of diseases of the macula. British Journal of Ophthalmology. 1953; 37: 521–37.
12. Kawano M., Omori Y., Katayama S. et al. A questionnaire for neurological symptoms in patients with diabetes – cross-sectional multicenter study in Saitama Prefecture, Japan. Diabetes Res. Clin. Pract. 2001; 54: 41–47.

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА: МЕКСИДОЛ® И ЕГО ДЖЕНЕРИКИ

О.А. ЖДАНОВА, Г.А. БАТИЩЕВА
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Цель исследования – анализ результатов клинических исследований существующих торговых наименований лекарственных препаратов с МНН этилметилгидроксипиридина сукцината.

Материалы и методы. Проведен обзор клинических исследований препаратов с МНН этилметилгидроксипиридина сукцинат, имеющихся в базах данных РИНЦ (https://elibrary.ru) и PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). Информационный поиск источников, опубликованных в период до августа 2017 г., был проведен с использованием ключевых слов, включающих торговые наименования этилметилгидроксипиридина сукцината, зарегистрированных в России.

Результаты и заключение. Основная часть научных публикаций в РИНЦ и PubMed, посвященных этилметилгидроксипиридина сукцинату, содержит результаты экспериментального и клинического изучения референтного препарата Мексидола®. Представленные публикации способствуют расширению показаний к использованию препарата, при этом в исследованиях проводится изучение новых лекарственных форм, моделируются клинические ситуации, в которых препарат вызывает положительный лечебный эффект. Сравнительная оценка Мексидола® и его дженериков встречается в единичных работах, представленных экспериментальными исследованиями. Среди статей, исследующих эффект Мексидола®, больше публикаций, соответствующих современным требованиям к представлению научных статей, и публикаций, представленных в международных базах данных. Обширная база экспериментальных и клинических исследований оригинального препарата Мексидол®, подтверждающих его эффективность и безопасность, позволяет с большей уверенностью использовать его в различных клинических ситуациях.

Ключевые слова: этилметилгидроксипиридина сукцинат, доказательная база, Мексидол®.

В терапии неврологических заболеваний, коронарной патологии, сосудистых осложнений сахарного диабета большое значение уделяется метаболической протекции – оптимизации энергообмена тканей лекарственными препаратами. К средствам такого рода относится этилметилгидроксипиридина сукцинат, который повышает энергообеспечение ишемизированных клеток и стабилизирует клеточные мембраны, предотвращая дальнейшее их повреждение.

По данным государственного реестра лекарственных средств, МНН этилметилгидроксипиридина сукцинат представлено на фармрынке России более чем 10 торговыми наименованиями, большинство которых выпускается российскими компаниями. В связи с этими **целью нашего исследования** стал анализ результатов клинических исследований существующих торговых наименований лекарственных препаратов с МНН этилметилгидроксипиридина сукцината.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен обзор клинических исследований препаратов с МНН этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС), имеющихся в базах данных РИНЦ (https://elibrary.ru) и PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed).

Информационный поиск источников, опубликованных в период до августа 2017 г., был проведен с использованием ключевых слов, включающих торговые наименования ЭМГПС: «Метостабил», «Мексипридол», «Астрокс», «Медомекси», «Метостабил», «Нейрокс», «Мексикор», «Церекард», «Мексидант», «Мексиприм», «Мексидол», «Мексифин», «Этилметилгидроксипиридина сукцинат», «Mexidol», «Mexicor», «Mexiprim».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При использовании ключевого слова «Мексидол» в базе данных РИНЦ получено 1034 ссылки на экспериментальные, клинические исследования и обзорные статьи, в международной базе данных PubMed – 299 ссылки. При введении ключевого слова «Мексикор» в российскую базу данных получено 184 ссылки, в международную – 29 ссылок.

Ключевые слова «Астрокс», «Нейрокс», «Церекард», «Мексидант», «Мексиприм» и «Мексифин» дали соответственно 2, 20, 1, 8, 36, 1 ссылок в отечественной базе данных. При введении ключевых слов «Метостабил», «Мексипридол», «Медомекси» ссылок на опубликованные статьи не получено. Ссылка «этилметилгидроксипиридина сукцинат» вела на 94 публикации, в которых не упоминались торговые наименования. Ссылки в международной базе данных PubMed представлены статьями, опубликованными в отечественных журналах, входящими в международные системы цитирования.

Представленные публикации отражают опыт использования препарата Мексидол® в неврологии и психиатрии, наркологии, кардиологии, эндокринологии, стоматологии, офтальмологии, хирургии и других областях медицины. Большинство исследований представляет собой сравнение группы пациентов, получающих препарат, и контрольной группы. В большинстве публикаций отражены критерии включения в исследование, описаны схемы применения препарата, как, например, в исследовании М.А. Луцкого и соавт. «Применение отечественного антиоксиданта – препарата Мексидол в комплексном лечении ишемического инсульта» (2008). Результаты проведенных исследований раскрывают и углубляют сведения о фармакокинетике, фармакодинамике, клинической эффективности Мексидола® при различных патологических состояниях.

Часть исследований, полученных по ссылке «Мексидол», представляют экспериментальные данные, которые посвящены изучению производных 3-гидроксипиридина, выполненных сотрудниками Курского государственного медицинского университета и Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева.

Экспериментальные работы с препаратом Мексидол® включают не только изучение существующих лекарственных форм препарата, но и поиск новых возможностей его применения. Так, в работе Ю.А. Полковникова и соавт. «Биофармацевтические, реологические и фармакологические исследования ректальной лекарственной формы мексидола» опубликованы результаты исследований эффективности суппозиториев Мексидол®, демонстрирующие их антигипоксантную активность.

Публикации, посвященные другим торговым наименованиям ЭМГПС, содержат описательные исследования эффективности препаратов при отдельных нозологических состояниях, однако не все статьи детально описывают критерии включения и исключения пациентов из исследования, особенности назначения препаратов, методы статистической обработки, что искажает интерпретацию полученных данных. При этом все исследования показывают эффективность изучаемых лекарственных препаратов, подтверждают их антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффект.

Сравнение клинико-фармакологических характеристик и эффективности препарата Мексидол® и его дженериков представлено в двух публикациях. А.В. Щулькин и соавт. в работе «Сравнение фармакокинетических параметров препарата мексидол с препаратом этилметилгидроксипиридина сукцинат» рассмотрели фармакокинетические параметры таблетированных форм Мексидола® и Мексиприма® у 14 половозрелых кроликов породы шиншилла. В плазме крови животных методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определяли концентрацию действующего вещества – ЭМГПС. В результате исследования установлено, что Мексидол®, по сравнению с Мексипримом®, полнее и быстрее всасывается из желудочно-кишечного тракта. Это проявляется более высоким значением максимальной концентрации ЭМГПС и меньшим временем ее достижения после введения Мексидола®. Показатели выведения активного вещества из организма у сравниваемых препаратов не отличались, отсутствовали достоверные различия в значениях общего клиренса, периода полувыведения и среднего времени удерживания.

В статье Т.А. Ворониной и соавт. «Сравнительные противосудорожные и противогипоксические эффекты астрокса и мексидола в инъекционных лекарственных формах и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината в субстанции» описано экспериментальное исследование, в котором авторы моделировали первично-генерализованные судороги с использованием максимального электрошока и инъекции коразола, после чего вводили препараты Астрокс, Мексидол® и субстанцию этилметилгидроксипиридина сукцината в инъекционной форме. Для изучения противогипоксического действия препаратов использована модель нормобарической гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме. Полученные данные свидетельствуют о выраженных противосудорожных и противогипоксических эффектах обоих препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мексидол® и его дженерики применяются в клинической практике для лечения различных заболеваний. Значительная часть исследовательских

работ посвящена изучению клинической эффективности действующего вещества – ЭМГПС. Основная часть публикаций содержит результаты экспериментального и клинического изучения препарата Мексидола®. Представленные публикации способствуют расширению показаний к использованию препарата, при этом проводится изучение новых лекарственных форм, моделируются клинические ситуации, в которых препарат вызывает положительный лечебный эффект.

Сравнительная оценка Мексидола® и его дженериков встречается в единичных работах, представленных экспериментальными исследованиями. Среди статей, исследующих эффект Мексидола, больше публикаций, соответствующих современным требованиям к представлению научных статей, и публикаций, представленных в международных базах данных.

Обширная база экспериментальных и клинических исследований оригинального препарата Мексидол®, подтверждающих его эффективность и безопасность, позволяет с большей уверенностью использовать его в различных клинических ситуациях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Полковникова Ю.А., Корянова К.Н., Музалевская Е.Н., Николаевский В.А., Глижова Т.Н., Филь А.А., Березина Н.А. Биофармацевтические, реологические и фармакологические исследования ректальной лекарственной формы мексидола. Биофармацевтический журнал. 2016. Т. 8. № 3. С. 11–17.
2. Вильдяева М.В., Инчина В.И. Обоснование эффективности применения препарата антиоксидантного типа действия мексиданта в комплексном лечении ожоговой травмы. Фундаментальные исследования. 2015. № 1. С. 46–50.
3. Рагулина В.А., Конопля А.И., Покровский М.В., Орлова Е.А. Влияние производных 3-гидроксипиридина на адаптивный и врожденный иммунитет при остром ишемическом поражении печени. Кубанский научный медицинский вестник. 2010. № 7. С. 121– 123.
4. Государственный реестр лекарственных средств. http://www.grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx (дата обращения 30.08.2017).
5. Луцкий М.А., Назаренко Е.А., Разинкин К.А. Применение отечественного антиоксиданта – препарата Мексидол в комплексном лечении ишемического инсульта. РМЖ. 2008. Т. 16. 12. С. 1661–1664.
6. Препараты в цифрах и фактах. Ремедиум. 2010. № 4. С. 28–40.
7. Ингина В.И., Коршунова А.Б., Просвиркина И.А., Семенов А.В., Уланова Т.В., Чаиркин И.Н. Сравнительная оценка некоторых эффектов производных 3-оксипиридина и пиримидина в эксперименте. Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17. № 3. С. 158–160.
8. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Литвинова С.А., Авакян Г.Г., Гайдуков И.О., Авакян Г.Н. Сравнительные противосудорожные и противогипоксические эффекты астрокса и мексидола в инъекционных лекарственных формах и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината в субстанции. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016. Т. 8. №1. С. 75–82.
9. Фармацевтический рынок России. Розничный аудит фармацевтического рынка РФ – июнь 2017. DSM Group. http://www.dsm.ru/docs/analytics/june_2017_pharmacy_ analysis.pdf (дата обращения 30.08.2017).
10. Щулькин А.В., Якушева Е.Н., Черных И.В. Сравнение фармакокинетических параметров препарата мексидол с препаратом этилметилгидроксипиридина сукцинат. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114. № 11-2. С. 40–43.

КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В ЛЕЧЕНИИ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

О.Б. ЖУКОВ[1, 2], В.В. ЕВДОКИМОВ[1], Д.Т АЙБЯТОВ[1], Е.В. БАБУШКИНА[3]
[1]НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России
[2]Кафедра эндоскопической урологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
[3]Медицинский центр ООО «Медина», г. Балашиха

Цель исследования – изучение воздействия Мексидола® на сперматозоиды в эксперименте и на основе полученных результатов оценка его эффекта в клинической практике.

Материал и методы. Первый этап включал изучение образцов эякулята от 250 мужчин 16–45 лет с различными формами патоспермии и нормоспермией до криоконсервации и после размораживания. Эякулят после разжижения микроскопировали и определяли основные параметры фертильности по нормативам ВОЗ. Второй этап был посвящен исследованию показателей эякулята при добавлении в него различных химических веществ и оценке гаметотоксичности Мексидола®. После тестирования эякулята по цитологическим показателям его разделяли на 2 пробы. Пробу 1 обрабатывали химическим веществом, а пробу 2 использовали в качестве контрольной. Мексидол® использовали в концентрации 5 и 50 мМоль. Исследовались образцы эякулята с интервалами 3 и 24 ч. Основным показателем фертильности эякулята была подвижность сперматозоидов, которую измеряли в процентах. На третьем этапе исследования изучались 25 образцов эякулята мужчин с подтвержденной патозооспермией до и после приема внутрь Мексидола®.

Результаты. В исследовании отмечено положительное влияние Мексидола® на фертильность эякулята: так, показатели общей и активной подвижности сперматозоидов выросли на 50 и 97% соответственно. Препарат в концентрации 50 мМоль позволяет сохранить подвижность сперматозоидов эякулята в течение 24 ч, однако ввиду отсутствия данных об эмбриотоксичности, мутагенности и тератогенности данного вещества необходим дальнейший анализ этих свойств препарата. В свою очередь, Мексидол® в концентрации 5 мМоль оказывал меньшее влияние на сохранение подвижности сперматозоидов, что говорит о необходимости подбора дозировки препарата для усиления его эффективности.

Заключение. Обнаружен однонаправленный клинический положительный эффект воздействия Мексидола® на сперматогенез. Этот ответ выявил физиологическую роль препарата в регуляции и коррекции сперматогенеза при исходной астенотератозооспермии и свидетельствовал о лечебном потенциале Мексидола®.

Ключевые слова: сперматогенез, патоспермия, мужское бесплодие, Мексидол®.

Значительную долю причин мужского бесплодия составляет идиопатическая форма этого заболевания, при которой необходимо эмпирически использовать препараты, обладающие воздействием на сперматозоиды. Основной акцент в исследовательских и клинических работах направлен на коррекцию нарушений сперматогенеза, на патоспермию. Однако существующие способы лечения и даже исключение причин нарушения фертильности не всегда дают надежные результаты.

В связи с этим исследования, направленные на поддержание физиологического уровня фертильности эякулята, будут способствовать формированию более эффективных подходов к вопросу терапии мужского бесплодия.

Мексидол® относится к группе антиоксидантов, действующим компонентом которого является этилметилгидроксипиридина сукцинат. Препарат широко применяется в неврологии, кардиологии, психиатрии. К основным его свойствам относятся ноотропное, антиоксидантное,

мембраностабилизирующее, церебропротективное, анксиолитическое, адаптогенное действие. Мексидол® на клеточном уровне тормозит перекисное окисление липидов, повышает активность антиоксидантной системы, активирует энергосинтезирующие функции митохондрий, улучшает энергетический обмен в клетке, способствует поддержанию уровня макроэргов, в том числе при стрессовой гипоксии.

Целью нашего исследования стало изучение воздействия Мексидола® на сперматозоиды в эксперименте и на основе полученных результатов оценка его эффекта в клинической практике. Ключевыми задачами этой работы было выявить роль препарата в регуляции и коррекции сперматогенеза при исходной астенотератозооспермии, доказать его лечебный потенциал и исключить гаметотоксичность.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнялась в НИИ урологии с 2005 по 2008 г. Было выполнено более 250 спермограмм 93 образцов эякулята от пациентов 16–45 лет с нормоспермией и с различными видами патозооспермии. В ходе исследования использовался отечественный спермоанализатор SFA-500-2.

Все исследования были разделены на три основных этапа.

Первый этап включал изучение образцов эякулята от 250 мужчин с различными формами патоспермии и нормоспермией до криоконсервации и после размораживания. Эякулят после разжижения микроскопировали и определяли основные параметры фертильности по нормативам ВОЗ.

Второй этап был посвящен исследованию показателей эякулята при добавлении в него различных химических веществ и оценке гаметотоксичности Мексидола®. После тестирования эякулята по цитологическим показателям его разделяли на 2 пробы. Пробу 1 обрабатывали химическим веществом, а пробу 2 использовали в качестве контрольной. Мексидол® использовали в концентрации 5 и 50 мМоль. Исследовались образцы эякулята с интервалами 3 и 24 ч. Основным показателем фертильности эякулята была подвижность сперматозоидов, которую измеряли в процентах.

На третьем этапе исследования изучались 25 образцов эякулята мужчин с подтвержденной патозооспермией до и после приема внутрь Мексидола®. Препарат использовали по следующей схеме: 1 мл раствора (50 мг активного вещества) разводили в 100 мл воды, приготовленный раствор принимали внутрь 1 раз/сут в течение месяца.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании отмечено положительное влияние Мексидола® на фертильность эякулята: так, показатели общей и активной подвижности сперматозоидов выросли на 50 и 97% соответственно (*табл. 1*).

Сравнительная характеристика подвижности сперматозоидов эякулята при воздействии разных концентраций Мексидола® приведены в *табл. 2*. Препарат в концентрации 50 мМоль позволяет сохранить подвижность сперматозоидов эякулята в течение 24 ч, однако ввиду отсутствия данных об

Таблица 1. Влияние препарата Мексидол® на фертильность эякулята

ПОКАЗАТЕЛЬ	ДО ЛЕЧЕНИЯ	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ
Объем, мл	4,6	4,0
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	75,6	67,3
Живые сперматозоиды, %	63,6	71,3
Активно подвижные сперматозоиды, %	13,0	25,6
Общая подвижность сперматозоидов, %	32,0	48,0
Нормальные формы сперматозоидов, %	36,0	47,3

Таблица 2. Сравнительная характеристика подвижности сперматозоидов эякулята при воздействии Мексидола® в концентрациях 5 и 50 ммоль

СТАДИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	МЕКСИДОЛ (5 ММОЛЬ)	МЕКСИДОЛ (50 ММОЛЬ)	КОНТРОЛЬ
Исходно	46,5+-4,0	46,5+-4,0	46,5+-4,0
3 ч	45,0+-5,1	56,0+-9,8	51,0+-7,4
24 ч	13,3+-2,1	47,0+-5,4	29,6+-2,9

эмбриотоксичности, мутагенности и тератогенности данного вещества необходим дальнейший анализ этих свойств препарата. В свою очередь, Мексидол® в концентрации 5 мМоль оказывал меньшее влияние на сохранение подвижности сперматозоидов, что говорит о необходимости подбора дозировки препарата для усиления его эффективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами обнаружен однонаправленный клинический положительный эффект воздействия Мексидола® на сперматогенез. Этот ответ выявил физиологическую роль препарата в регуляции и коррекции сперматогенеза при исходной астенотератозооспермии и свидетельствовал о лечебном потенциале Мексидола®.

Таким образом, Мексидол® в концентрации 50 мМоль позволяет сохранить фертильность эякулята в течение 24 ч, однако из-за отсутствия данных об эмбриотоксичности, мутагенности и тератогенности этилметилгидроксипиридина сукцината необходимо провести анализ этих свойств. В случае их отсутствия препарат займет свое место в составе средств для подготовки эякулята к последующему использованию в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сохранение фертильности мужчин под. ред. О.Б. Жукова. РУДН. М.: СИМК, 2017. С. 130–132.
2. Шатохин М.Н., Конопля А.И. , Теодорович О.В., Краснов А.В., Маврин М.Ю. Коррекция иммунных и метаболических нарушений при хроническом простатите. Иммунопатология аллергология инфектология. 2011. № 4. С. 6–12.
3. Евдокимов В.В., Коршунов М.Н., Коршунова Е.С., Айбятов Д.Т., Рабинович Э.З., Герасименя В.П., Захаров С.В. Антиоксидантная терапия при сниженной фертильности у мужчин. Экспериментальная и клиническая урология. 2010. № 4. С. 38–42.
4. Гамидов С.И., Овчинников Р.И, Попова А.Ю., Вирясов А.В., Мясников Д.А., Тажетдинов О.Х. Особенности диагностики и лечения бесплодия у мужчин с ожирением. Фарматека. 2010. № 9. С. 18–23.
5. Eskenazi B., Kidd S.A., Marks A.R., Sloter E., Block G., Wyrobek A.J. Antioxidant intake is associated with semen quality in healthy men. Human Reprod. 2005; 20(4): 1006–12.
6. Евдокимов В.В., Харламова Л.А., Пирутин С.К., Туровецкий В.Б. Влияние перекиси водорода и этилметилгидропиридина сукцината на сперматозоиды человека. Андрология и генитальная хирургия. 2010. № 1. С. 35–37.
7. Теодорович О.В., Шатохин М.Н., Мальцев В.Н. и соавт. Коррекция местных иммунометаболических нарушений при аденоме предстательной железы в сочетании с хроническим простатитом. Урология. 2010. № 5. С. 22–26.
8. Евдокимов В.В., Ерохин А.С., Туровецкий В.Б., Айбятов Д.Т. Исследование эффекта антиоксидантов на подвижность сперматозоидов и при криоконсервации спермы. Андрология и генитальная хирургия. 2009. № 1. С. 23–28.
9. Короткина Р.Н., Руднева В.Г., Коростылев А.Н., Ситников А.В., Смирнов Л.С., Куприн А.В., Карелин А.А. Защитное действие Мексидола на мембраны тромбоцитов при кардиохирургических операциях в условии гипертермической перфузии. Клиническая лабораторная диагностика. 2005. № 9. С. 67–68.
10. Девяткина Т.А., Луценко Р.В., Важничая Е.М., Смирнов Л.Д. Влияние Мексидола и его структурных компонентов на содержание углеводов и перекисное окисление липидов при остром стрессе. Вопросы медицинской химии. 1999. Т. 45. № 3. С. 246–249.
11. Ehomoto A., Wempe M.F. et al. Molecular identification of a novel carnitine transporter specific to human testis. J. Biol. Chim. 2002; 277: 62–71.

ОЦЕНКА ИММУНОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИГИПОКСАНТА МЕКСИДОЛ®

И.Н. КУРИЛОВ
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», г. Челябинск

Цель исследования – изучение иммунотропной активности Мексидола® при различных состояниях.

Материал и методы. Работа была выполнена на 180 мышах обоего пола линий СВА, С3НА, гибридах F1 (СВАхС57В1), которые подвергались воздействию острой гипоксической гипоксии в условиях барокамеры. Мыши были разделены на две группы. В первой группе (90 особей) моделировались иммунологические феномены в условиях гипоксии, мыши второй группы (n=90) в течение трех суток до воздействия получали Мексидол®. В ходе исследования оценивалось влияние препарата на гуморальный и клеточный иммунный ответ.

Результаты. Обнаружено выраженное иммунотропное действие Мексидола® на организм мышей в условиях гипоксии, заключающееся во влиянии на процессы антителогенеза, клеточные феномены гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) и локальной реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), активацию перитонеальных макрофагов.

Заключение. Применение Мексидола® в условиях гипоксии оказывает иммунопротективное действие на количество антителообразующих клеток, стимулирующее влияние на ГЗТ и РТПХ в условиях гипоксии. Мексидол® активизирует функциональное состояние макрофагальной популяции в условиях гипоксии, способствует усилению фагоцитарных реакций, активностт лизосомального аппарата клеток, а также процессов кислородзависимого метаболизма мононуклеарных фагоцитов.

Ключевые слова: острая гипоксия, постгипоксическая иммуносупрессия, спленоциты, антителообразующие клетки, гиперчувствительность замедленного типа, реакция «трансплантат против хозяина», перитонеальные макрофаги, макрофагальная система, показатель люминесцентного свечения лизосом, активность фагоцитоза, индекс фагоцитоза, нитросиний тетразолий, Мексидол®.

До настоящего времени иммунофармакологический профиль многих препаратов остается неизученным. Актуальное направление современной фармакологии – целенаправленный поиск и изучение лекарственных средств, иммунотропная активность которых реализуется в сочетании с действием на ведущие патогенетические механизмы иммунных нарушений. К числу таких механизмов можно отнести гипоксию, так как при дефиците кислорода в организме нарушаются клеточные иммунные феномены, функции макрофагов, образование цитокинов, характер межклеточных кооперации в иммунных реакциях.

С учетом вышесказанного **целью проведенного нами исследования** стало изучение иммунотропной активности известных антигипоксантов при различных состояниях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа была выполнена на 180 мышах обоего пола линий СВА, С3НА, гибридах F1 (СВАхС57В1), которые подвергались воздействию острой гипоксической гипоксии в условиях барокамеры. Животных помещали в барокамеру на 10 ч при давлении 0,42 атм («высота» 6700 м) по методу, описанному В.А. Козловым. В качестве антигена использовались эритроциты барана в количестве $1 \times p10^8$ клеток/20 г массы тела по методу Lagrange (эритроциты барана трижды отмывались центрифугированием в 10 мл физиологического раствора, из образующегося осадка готовили суспензию, содержащую 8×10^8 клеток в 1 мл, внутрибрюшинно вводили мышам 0,25 мл клеточной взвеси).

Мыши были разделены на две группы. В первой группе (90 особей) моделировались иммунологические феномены в условиях гипоксии, мыши второй группы (n=90) в течение трех суток до воздействия получали Мексидол® (последнее введение за 30 мин до помещения в барокамеру). Препарат вводился интраперитонеально в объеме 0,2 физиологического раствора трехкратно в разовой дозе 10 мг/кг.

Влияние Мексидола® на гуморальный иммунный ответ определяли по количеству антитело-

образующих клеток (АОК) в селезенке экспериментальных животных в соответствии с методом Cunningham (1968) в модификации Jerne, Nordin: к суспензии спленоцитов добавляли равные объемы 10% взвеси эритроцитов барана и комплемента (свежая сыворотка морской свинки, предварительно истощенной эритроцитами барана при 10 °С в течение 1 ч) в разведении 1:5, полученную смесь помещали на 60 мин в термостат при 37 °С, после чего подсчитывали зоны гемолитических бляшек в проходящем свете с использованием лупы. Величину спленоцитов оценивали по числу АОК на 10^6 спленоцитов и во всей селезенке.

Влияние Мексидола® на клеточные иммунные реакции оценивали путем воспроизведения реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) и локальной реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

Феномен ГЗТ индуцировали по методу Lagrange. При оценке ГЗТ уровень антигенной нагрузки составлял 5×10^7 ЭБ/20 г массы. Контроль реакции (замеры толщины лапки в области стопы) производили через 24 ч по сравнению с контрольной лапкой. Интенсивность реакции определяли как разницу в величинах отеков контрольной и опытной лапки путем измерения с помощью технического микрометра МК-0-2.

Локальную форму РТПХ воспроизводили в системе полусингенного переноса СВА → F1 (СВАхС57В1) по методу, предложенному V.W. Twist, R.D. Barnes: для постановки РТПХ производили полусингенный перенос спленоцитов в подушечку стопы задней левой лапки в генетической комбинации. Реакцию оценивали через 7 сут по соотношению веса опытных и контрлатеральных подколенных лимфатических узлов. Активность макрофагов оценивали по способности к фагоцитозу перитонеальными макрофагами микросфер латекса. При оценке функционального состояния перитонеальных макрофагов, а также динамики его изменений под действием острой гипоксической гипоксии и после введения Мексидола® исследовали следующие показатели:

- активность НСТ-теста. Выраженность реакции восстановления нитросинего тетразолия в диформазан определяли как процент диформазансодержащих клеток на 100 подсчитанных макрофагов; интенсивность реакции является косвенным критерием способности к завершенному фагоцитозу;
- ПЛЛ (показатель люминесцентного свечения лизосом) – определение спонтанной активности лизосом перитонеальных макрофагов;
- активность и интенсивность фагоцитоза: взвесь выделенных из перитонеального экссудата мононуклеарных клеток помещали в пробирки «сапожки», в которых за время инкубации макрофаги образовывали монослой на покровных стеклах, после отмывания раствором Хенкса стекла вновь вносили в «сапожки» со свежей средой 199, добавляли 0,1 мл взвеси латекса в концентрации 10^8 частиц/мл. После 60-минутной инкубации в термостате при 37 °С и 3-кратного отмывания средой Хенкса мазки высушивали по методу Романовского–Гимзе и подсчитывали активность фагоцитоза (АФ, количество фагоцитирующих клеток на 100 макрофагов) и фагоцитарный индекс (ИФ, количество частиц латекса, поглощенных одним фагоцитом).

Результаты экспериментов были подвергнуты статистической обработке с вычислением средней арифметической (М), стандартной ошибки средней арифметической (м). Для сравнения средних величин совокупностей применяли критерий Стьюдента, позволяющий установить статистическую значимость разницы (Р). Результаты принимались за достоверные при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В условиях острой гипоксии наблюдалось значительное угнетение синтеза антителопродуцирующих клеток. Мексидол® препятствовал развитию постгипоксической иммуносупрессии: относительное количество АОК было в 2, а абсолютное – в 1,5 раза выше в группе мышей, получавших этот препарат (*табл. 1*).

В группе мышей, получавшей Мексидол®, показатели реакций ГЗТ были в 2 раза, а показатели РТПХ в 1,5 раза выше, чем в группе контроля, что

Таблица 1. Иммуносупрессирующее действие острой гипоксической гипоксии на процессы антителогенеза, а также результаты иммунопротективного действия препарата Мексидол®

УСЛОВИЯ ОПЫТА	ЧИСЛО НАБЛЮДЕНИЙ	АНТИГЕННАЯ НАГРУЗКА (ЭБ/20 Г)	ИНДЕКС МАССЫ СЕЛЕЗЕНКИ	КОЛИЧЕСТВО АНТИТЕЛООБРАЗУЮЩИХ КЛЕТОК (АОК)	
				НА 10 СПЛЕНОЦИТОВ	НА ВСЮ СЕЛЕЗЕНКУ
До воздействия	180	10^8	6,6±0,2	435±38,0	63 573±3845
Контроль (гипоксия)	30	10^8	6,1±0,3	134±5,1	34 926±2093
Гипоксия +Мексидол®	30	10^8	6,5±0,2	281±65,7	52 987±2712

Таблица 2. Активация клеточных иммунных реакций под влиянием препарата Мексидол®

УСЛОВИЯ ОПЫТА	ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА, ГЗТ (×10^{-2} ММ)		ИНДЕКС РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» (РТПХ)	
	ЧИСЛО НАБЛЮДЕНИЙ	M=M	ЧИСЛО НАБЛЮДЕНИЙ	M=M
Контроль (гипоксия)	30	28±1,0	23	3,3±0,14
Гипоксия +Мексидол®	30	55±4,2	23	5,2±0,38

позволяет сделать вывод о стимулирующем влиянии препарата на ГЗТ и РТПХ (*табл. 2*).

Пребывание мышей в барокамере сопровождалось выраженной супрессией показателей НСТ-теста, ПЛЛ, АФ и ИФ. Так, у животных, подвергнутых действию гипоксического фактора, уровень НСТ-теста составил лишь около 50% от исходного значения. Поглотительная способность клеток мононуклеарной фагоцитарной системы уменьшалась на фоне гипоксии в среднем в 2,2 раза по сравнению с исходными показателями. Изменение активности лизосом по направленности сдвигов совпадало с изменениями активности НСТ-теста и показателей фагоцитоза.

Как видно из *табл. 3*, трехкратное введение Мексидола® приводило к активации фагоцитоза (увеличению активности фагоцитоза и фагоцитарного индекса в 2 раза). Также увеличивалась энзиматическая активность макрофагов, оцениваемая по НСТ-тесту (увеличение НСТ-позитивных клеток в 2 раза). При использовании Мексидола® достоверно возрастал ПЛЛ, что свидетельствует о повышение активности лизосомального аппарата.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют об иммунопротективном действии Мексидола® на организм животных, подвергшихся острой гипоксии. Так, выявлено положительное влияние препарата на количество АОК, ГЗТ, РТПХ и перитонельные макрофаги при воздействии острой гипоксии. В реализации ГЗТ ключевую роль играют макрофаги, тогда как выраженность РТПХ связана главным образом с функцией Т-клеток-эффекторов: это дает возможность проследить воздействие Мексидола® как на макрофагальную, так и на лимфоцитарную популяции. Нами обнаружено, что повреждение фагоцитарного механизма макрофагов при гипоксии эффективно нивелируется Мексидолом®, т.е. препарат сочетает антигипоксантные и иммуностимулирующие свойства.

Эти данные согласуются с работами об отчетливом торможении перитонеальных макрофагов в условиях гипоксии. Так, при изучении особенностей реакции нейтрофилов крови мышей низко- и высокораковых линий на острую гипоксию (по уровню фагоцитоза и содержанию АТФ в альвеолярных макрофагах) обнаружили, что воздействие этого фактора в течение 30–150 мин подавляет фагоцитарную функцию макрофагов без существенного нарушения адгезии. Описано иммуномодулирующее действие Мексидола® у больных ХОБЛ. Учитывая положительные результаты проведенных исследований и недостаточную изученность иммунологического действия Мексидола®, целесообразно дальнейшее изучение влияния препарата на иммунологические реакции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Острая гипоксия оказывает иммуносупрессивное действие (уменьшение количества АОК, подавление ГЗТ и РТПХ, супрессирующее действие на перитонеальные макрофаги).
2. Применение Мексидола® в условиях гипоксии оказывает иммунопротективное действие на количество АОК.
3. Установлено выраженное стимулирующее влияние Мексидола® на клеточные иммунные феномены – ГЗТ и РТПХ в условиях гипоксии.

Таблица 3. Влияние гипоксии на функции перитонеальных макрофагов, иммунопротективное действие Мексидола®

УСЛОВИЯ ОПЫТА	ЧИСЛО НАБЛЮДЕНИЙ	НСТ-ТЕСТ	ПОКАЗАТЕЛЬ ЛЮМИНЕСЦЕНТНОГО СВЕЧЕНИЯ ЛИЗОСОМ (ПЛЛ), УСЛ. ЕД.	ФАГОЦИТОЗ	
				АКТИВНОСТЬ ФАГОЦИТОЗА (АФ), %	ИНТЕНСИВНОСТЬ ФАГОЦИТОЗА (ИФ)
Контроль	60	22,3±2,0	210±11	47,8±1,6	2,0±0,22
Гипоксия	30	11,2±1,2	95±3	21,7±0,3	1,3±0,11
Гипоксия + Мексидол®	30	20,8±1,8	196±7	43,6±2,5	2,8±0,15

Примечание: P <0,05; P рассчитана по отношению к данным контроля (до воздействия гипоксии)

4. Показана способность Мексидола® активизировать функциональное состояние макрофагальной популяции в условиях гипоксии. Усиливаются фагоцитарные реакции, активность лизосомального аппарата клеток, а также процессы кислородзависимого метаболизма мононуклеарных фагоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антоненко В.Т., Меньшова М.А. Влияние гипоксии на иммунологическую реактивность организма в условиях гор. Киев, 1986. С. 3–10.
2. Борисова О.Л., Артемова О.П., Заболотникова О.Д. Некоторые новые данные по оценке гуморального звена иммунитета у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Иммунология. 1996. № 5. С. 61–67.
3. Калинина Е.П. Оценка иммунотропного действия антиоксидантного препарата Мексидол при лечении больных хронической обструктивной болезнью легких. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Прил. 1. С. 119–123.
4. Козлов В.А. Супрессорная функция макрофагов в процессе иммуногенеза//Клеточные факторы регуляции иммуногенеза. Новосибирск. 1985. С. 88–95.
5. Коляда Т.И., Огреба В.И., Шевченко Л.Я., Коновалова Т.Г. Особенности реакции нейтрофилов крови мышей низко- и высокораковых линий на острую гипоксию. Экспериментальная онкология. 1990. Т. 12. № 3. С. 47–49.
6. Курилов И.Н., Саевец А.Н. Поиски новых синтетических иммуномодуляторов. Факторы клеточного и гуморального иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях: тез. докл. к IX межинст. научн. конф. Челябинск, 1988. С. 164.
7. Маянский Д.Н., Воронина Н.П. Антистрессорные функции макрофагов. Острый и хронический стресс. 1986. С. 41–47.
8. Маянский Д.Н.. Система фагоцитов: методические проблемы. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1986. № 2. С. 83–87.
9. Маянский Д.Н. К изучению лимфоузловой формы реакции трансплантат против хозяина у мышей. Бюллетень эксперименатальной терапии и медицины. 1976. № 3. С. 296–338.
10. Фрейдлин И.С. Система мононуклеарных фагоцитов. М.: Медицина, 1984. С. 272.
11. Cunninghem F.M., Ford-Hutchinson A.W., Smith M.J.H., Walker J.R. Effects of D-penicillamine and levamisole on delayed hypersensitivity reactions in the rat and mouse. Brit. J. Pharm.1978; 62(3): 423–24.
12. Lagrange P.H., Makcaness G.B., Miller T.E. Influence of dose and route of antigen injection on the immunologicalinduction of T-cell. J. Exp. Med. 1974; 3: 528–42.

ОЦЕНКА КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В СРАВНЕНИИ С ДЖЕНЕРИКАМИ С ПОЗИЦИЙ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ВЫГОДЫ И ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

М.Ф. МИКАЭЛЯН, И.Н. АЙРО
Кафедра экономики и организации здравоохранения и фармации Пятигорского медико-фармацевтического института (филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России)

Цель исследования – сравнительное изучение экономической эффективности Мексидола® и его дженериков.

Материал и методы. Расчет экономической выгоды при использовании Мексидола® и препаратов-аналогов базировалась на оценке клинико-экономических преимуществ схем лечения методом анализа «минимизации затрат», который заключается в сравнительной оценке медицинских вмешательств, характеризующихся идентичной клинической эффективностью, но имеющих различную стоимость. Кроме того, рассчитывался показатель «упущенных возможностей», отражающий дополнительное количество пациентов, которых можно пролечить в стационаре при использовании менее затратного ЛП по отношению к более дорогостоящему аналогу.

Результаты. Результаты показали, что при сравнении инъекционных растворов этилметилгидроксипиридина сукцината 5% в ампулах 5 мл наиболее экономически выгодным для проведения закупок медицинскими организациями оказался препарат Мексидол®, произведенный компанией «Фармасофт» в виде расфасованных госпитальных упаковок по 5 мл № 20 и 5 мл № 5. Если сравнить препараты, содержащие по 2 мл инъекционного раствора в ампуле, то явное экономическое преимущество было у госпитальной расфасовки этого препарата по 50 ампул в упаковке. При замене упаковки по 10 ампул на госпитальную можно дополнительно пролечить от 2 до 5 пациентов в стационаре, т.е. медицинским организациям целесообразно закупать упаковки, содержащие свыше 20 ампул объемом по 5 мл, как экономически более выгодные, тем более что именно данная расфасовка предназначена для внутривенного введения.

Заключение. По результатам проведенных расчетов можно сделать вывод, что экономический эффект от применения Мексидола® в клинической практике существенно превышает затраты на его приобретение. Показано, что закупка Мексидола® в госпитальных упаковках является более рациональной с точки зрения экономической выгоды для медицинских организаций по сравнению с дженериками. Кроме того, Мексидол® как референтный препарат достоверно улучшает клинические показатели и исходы лечения у больных с острыми ишемическими состояниями.

Ключевые слова: ишемические состояния, лекарственная помощь, референтные и воспроизведенные препараты, этилметилгидроксипиридина сукцинат, Мексидол®, экономическая выгода.

Оптимальное использование ресурсов в здравоохранении является одной из ведущих проблем не только в России, но и во всем мире. Основная причина заключается в диспропорции между снижением финансирования и ростом государственных затрат на медицинскую и лекарственную помощь населению. В последнее время вопросы экономической оценки эффективности терапии стали вызывать особый интерес как у врачей-специалистов, так и у организаторов здравоохранения. Это обусловлено прежде всего разработкой различных альтернативных методов лечения одного и того же заболевания, но с разной клинической эффективностью и стоимостью, а также наличием на фармацевтическом рынке большого количества лекарственных препаратов (ЛП) с одним и тем же действующим веществом, но в широком ценовом диапазоне. Оптимизация затрат на лечение конкретного заболевания предусматривает определение наи-

более приоритетного в данном случае варианта фармакотерапии на основе одновременной оценки его эффективности, безопасности и стоимости.

К числу самых серьезных и угрожающих состояний для жизни человека относится ишемия. Она характеризуется недостатком кровоснабжения в каком-либо органе или его части, связанным с перекрытием сосуда в результате различных причин: длительного спазма артерий, образования тромба, поступления эмбола, атеросклероза, механического сдавливания сосуда, перераспределения крови и др. В этой группе патологических состояний наиболее распространены цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) – прогрессирующие поражения тканей мозга и сердца, в основе которых лежит хроническое нарушение кровообращения и гипоксия. Они стабильно входят в тройку лидеров по уровню инвалидизации и смертности в мире, поэтому имеют крайне высокую степень медицинской и социальной значимости для здравоохранения всех стран. Заболевания и их последствия всегда несут значительное бремя для экономики страны: это и высокие затраты на диагностику, технологичные методы лечения и реабилитацию пациентов, и выплаты пособий по временной и постоянной нетрудоспособности, и недополучение совокупности материальных благ (общественного продукта) из-за болезни их производителей.

В базовую терапию острых ишемических состояний (прежде всего инсульта) в качестве обязательных компонентов включены препараты, защищающие клетки головного мозга от гипоксии и повреждения как на догоспитальном, так и госпитальном этапах помощи больным. Одним из таких препаратов является Мексидол® (МНН – этилметилгидроксипиридина сукцинат). Его присутствие в схеме лечения дает возможность снизить неврологический дефицит и сроки лечения, а также повысить качество жизни больных после инсульта и инфаркта. Проявление выраженных ноотропных, церебропротекторных, транквилизирующих, гемокорректорных и антиоксидантных свойств Мексидола® в сочетании с хорошей переносимостью делают его приоритетным средством в лечении любых ишемических состояний. В последнее время в клинической практике наряду с Мексидолом® все чаще применяются и его препараты-аналоги (воспроизведенные ЛП, дженерики).

В условиях высокого насыщения фармацевтического рынка воспроизведенными ЛП крайне актуальной является проблема взаимозаменяемости оригинальных и дженерических препаратов, а также качества дженериков, зарегистрированных в России. В многочисленных фармакоэкономических исследованиях доказано, что лечение дорогостоящими препаратами в конечном счете в стоимостном выражении часто оказывается существенно выгоднее, чем их дешевыми аналогами. Как правило, это обусловлено более быстрым и стойким терапевтическим действием, уменьшением сроков пребывания в больнице и снижением побочных эффектов, требующих дополнительной коррекции.

Цель исследования – сравнительное изучение экономической эффективности Мексидола® и его дженериков. Расчет экономической выгоды при использовании Мексидола® и препаратов-аналогов базируется на оценке клинико-экономических преимуществ схем лечения методом анализа «минимизации затрат», который заключается в сравнительной оценке медицинских вмешательств, характеризующихся идентичной клинической эффективностью, но имеющих различную стоимость.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании использованы методы экономической оценки, которые могут быть применены в различных областях здравоохранения: в руководящих структурах при формировании бюджета в конкретной финансово-экономической ситуации; в фармацевтическом секторе при сравнении цены одной дозы, упаковки ЛП разных производителей и стоимости полного курса лечения, отборе при их закупках, а также решении о необходимости государственной регистрации ЛП; в медицинских организациях при выборе наименее затратных методов лечения с равной эффективностью и безопасностью, рациональной фармакотерапии при внедрении новых ЛП и т.п.

Для проведения расчетов использовали средние закупочные цены по состоянию на 01.06.2017. Вычисление экономической выгоды проводили с помощью математического аппарата, предложенного Ю.Б. Белоусовым:

$$\Delta C = C_{high} - C_{low} \text{ [1]}$$

$$Q = \frac{\Delta C}{C_{low}} \times 100\ \% \text{ [2]},$$

где:

ΔC – экономия средств при применении менее затратных ЛП, руб.;

C_{high} – расходы на курс лечения более затратных ЛП, руб.;

C_{low} – расходы на курс лечения менее затратных ЛП, руб.;

Q – показатель экономической выгоды от применения более дешевого ЛП, руб.

При одинаковой терапевтической эффективности препаратов-аналогов рекомендуется отдавать предпочтение наименее затратному варианту лечения.

Кроме того, нами рассчитывался показатель «упущенных возможностей», отражающий дополнительное количество пациентов, которых можно пролечить в стационаре при использовании менее затратного ЛП по отношению к более дорогостоящему аналогу.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование провели на примере Мексидола® и его дженериков, применяемых при нарушении мозгового кровообращения. Предварительное простое сравнение оптовых цен показало, что цена предложения в ряде случаев на Мексидол®действительно превосходит цены на его аналоги в соответствующих лекарственных формах и дозах.

Полученные на первом этапе исследования данные были сведены в *табл. 1*, анализ которых показал, что наиболее затратной оказалась терапия нарушений мозгового кровообращения таблетками Мексидола® 125 мг № 30 производителя ООО ФК «Фармасофт». Наименее затратным было лечение указанной патологии таблетками Мексиприм® 125 мг № 60 производителя АО «Фармстандарт».

На первый взгляд в сравнении с самым дорогим препаратом из этой аналоговой линейки очевидна экономическая выгода при приеме препарата Мексиприм® 125 мг № 60. Следовательно, гипотетически можно предположить, что при замене дорогостоящего препарата (Мексидол®) на более дешевый (Мексиприм®) будут высвобождаться дополнительные финансовые средства на лечение новых больных. Однако расчет коэффициента «упущенных возможностей» показал незначительную экономическую выгоду (менее 20%) при использовании Мексиприма® в сравнении с Мексидолом® 125 мг № 30 (НПК ГУ Минздрава России). Если уже учесть, что Мексидол® является оригинальным или в соответствии с новым законом «Об обращении лекарственных средств» референтным препаратом (препаратом этилметилгидроксипиридина сукцината, впервые зарегистрированным в России, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических и клинических исследований при нарушении мозгового кровообращения), то этой выгодой вполне можно пренебречь в пользу применения именно оригинального (референтного) препарата. Следует также отметить, что если в случае с другими МНН дженерики в подавляющем большинстве случаев имеют существенно более низкую цену, чем оригинальные препараты, то в сегменте таблетированных форм этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС) практически все препараты имеют примерно равную цену (*табл. 1*).

Дальнейшие исследования были посвящены изучению экономической выгоды от использования ЛП, содержащих ЭМГПС, в виде инъекционных форм. Следует отметить, что такие лекарственные формы обладают более существенным разнообразием в сравнении с ЛП для перорального применения. В виде инъекций с учетом концентрации, дозировок, фасовки насчитывается около 30 ЛП более 20 производителей. В *табл. 2* приведен перечень основных ЛП и их производителей, отличия в составе.

Анализ данных *табл. 2* свидетельствует, что абсолютных аналогов у оригинального (референтного) препарата нет. Отличия имеются как в составе вспомогательных веществ, используемых для стабилизации антиоксидантных свойств ЭМГПС, так и в выпускаемых формах и дозировках, которые наиболее представлены именно у оригинального ЛП. Кроме того, Мексидол® имеет наиболее широкий диапазон показаний согласно инструкции по применению, что позволяет использовать его как универсальный ЛП в случае закупок в многопрофильных стационарных медицинских организациях для лечения максимально возможного спектра заболеваний. В пользу приоритетности выбора Мексидола® говорит и тот факт, что, в отличие от дженериков, он имеет максимальное количество клинических исследований по эффективности, проведенных с позиций доказательной медицины.

Расчеты экономической выгоды лечения инъекционными ЛП ЭМГПС приведены в *табл. 3*. Анализ базы данных сайтов www.analogi-lekarstv.ru и www.pharmindex.ru позволил выявить наличие на рынке 7 препаратов Мексидола® 5% концентрации по 2 и 5 мл в ампуле числом 5, 10, 20 и 50 от 2 производителей: НПК ГУ Минздрава России и «Фармасофт».

При нарушении мозгового кровообращения препарат применяется в суточной дозе 500 мг внутривенно от 10 до 14 дней. Установлено, что наиболее дорогостоящим является препарат, выпускаемый ООО ФК «Фармасофт» в дозировке 5% по 2 мл № 10. При средних закупочных ценах на этот препарат стоимость его максимальной суточной дозы составляет 245,5 руб., а курсовой дозы – 3437,0 руб.

При расчете экономической выгоды мы исходили из максимальной стоимости. Результаты показали, что в сравнении с указанной дозировкой и упаковкой наиболее экономически выгодными для проведения закупок оказались препараты Мексидола®, произведенные компанией «Фармасофт» в виде госпитальных упаковок по 5 мл № 20 и 5 мл № 5. Если сравнить препараты, содержащие по 2 мл инъекционного раствора в ампуле, то явное экономическое преимущество было у госпитальной расфасовки по 50 ампул в упаковке. При замене упаковки по 10 ампул на госпитальную можно дополнительно пролечить от 2 до 5 пациентов в стационаре, т.е. меди-

Таблица 1. Изучение экономической выгоды лечения таблетированными препаратами этилметилгидроксипиридина сукцината, выпускаемыми под различными торговыми наименованиями для лечения нарушений мозгового кровообращения

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	ФОРМА ВЫПУСКА И ДОЗА (МГ)	ПРОИЗВОДИТЕЛЬ	СУТОЧНАЯ ДОЗА, КУРС ЛЕЧЕНИЯ	ЗАКУПОЧНАЯ ЦЕНА, РУБ.	СУТОЧНАЯ СТОИМОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ, РУБ.	СТОИМОСТЬ КУРСА ЛЕЧЕНИЯ, РУБ.	КОЭФФИЦИЕНТ «УПУЩЕННОЙ ВОЗМОЖНОСТИ», %
Мексидол®	Таб. 125 мг № 50	НПК ГУ Минздрава России, Россия	750 мг, 14 дней	340,0	40,80	571,20	17,2034
Мексидол®	Таб. 125 мг № 30	НПК ГУ Минздрава России, Россия	750 мг, 14 дней	200,0	39,99	559,86	18,30
Мексидол®	Таб. 125 мг № 50	Фармасофт, Россия	750 мг, 14 дней	388,0	46,56	651,84	2,60
Мексидол®	Таб. 125 мг № 30	Фармстандарт, Россия	750 мг, 14 дней	239,0	47,80	669,20	–
Медомекси	Таб. 125 мг № 30	ОЗОН, Россия	750 мг, 14 дней	171,6	34,32	480,48	16,5
Мексиприм®	Таб. 125 мг № 60	Фармстандарт, Россия	750 мг, 14 дней	341,0	34,01	476,14	19,9
Мексиприм®	Таб. 125 мг № 30	Фармстандарт, Россия	750 мг, 14 дней	183,0	36,60	512,40	9,2

Таблица 2. Характеристика препаратов этилметилгидроксипиридина сукцината, выпускаемых под различными торговыми наименованиями

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	ФОРМА ВЫПУСКА	НАЛИЧИЕ СТАБИЛИЗАТОРА	НАЛИЧИЕ СВЕТОЗАЩИТНОГО СТЕКЛА ДЛЯ АМПУЛ	ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ	ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
Мексидол (референтный препарат)	5% р-р 2 мл № 10 5% р-р 2 мл № 50 5% р-р 5 мл № 5 5% р-р 5 мл № 20	Натрия дисульфит (метабисульфит)	–	МПК ООО «Фармасофт»	ФГУП «Московский эндокринный завод» (МЭЗ); ФКП «Армавирская биофабрика»; ООО МЦ «Эллара»
Мексиприм	5% р-р 2 мл № 10 5% р-р 5 мл № 5 5% р-р 5 мл № 15	–	–	ОАО «Нижфарм»	АО «Фармстандарт»; ФГУП МЭЗ; ООО НТФФ «Полисан»; ЗАО «Обнинская ХФК»
Медомекси	5% р-р 2 мл № 10 5% р-р 5 мл № 5	Натрия сульфит (метабисульфит)	–	ООО «Ависта»	ФГУП МЭЗ
Мексифин	5% р-р 2 мл № 10 5% р-р 5 мл № 5 5% р-р 5 мл № 10	–	–	ООО «Бренд-Фарм»	ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА
Мексикор	5% р-р 2 мл № 10 5% р-р 5 мл № 10	Трилон Б	+	ООО «ЭкоФармИнвест»	«Биомед» им И.И. Мечникова; ОАО Мосхимфармпрепараты» им. Н.А. Семашко; ООО «ЭкоФармИнвест»
Церекард	5% р-р 2 мл № 10 5% р-р 5 мл № 5	–	+	ООО «Альтаир»; ООО «ЭкоФармИн-вест»	ООО «ОЗОН»
Нейрокс	5% р-р 2 мл № 10 5% р-р 2 мл № 50 5% р-р 5 мл № 5 5% р-р 5 мл № 10	Натрия метабисульфит	+	ЗАО ФармФирма «Сотекс»	ЗАО ФармФирма «Сотекс»

Таблица 3. Изучение экономической выгоды лечения инъекционными препаратами этилметилгидроксипиридина сукцината, выпускаемыми под различным торговыми наименованиями нарушений мозгового кровообращения*

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	ФОРМА ВЫПУСКА	ПРОИЗВОДИТЕЛЬ	СУТОЧНАЯ ДОЗА, КУРС ЛЕЧЕНИЯ	ЗАКУПОЧНАЯ ЦЕНА, РУБ.	СУТОЧНАЯ СТОИМОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ, РУБ.	СТОИМОСТЬ КУРСА ЛЕЧЕНИЯ, РУБ.	КОЭФФИЦИЕНТ «УПУЩЕННОЙ ВОЗМОЖНОСТИ», %
Мексидол®	5% 2 мл № 50	НПК ГУ МЗ РФ	500 мг, 14 дней	1966,0	196,6	2752,4	24,87
Мексидол®	5% 5 мл № 5	НПК ГУ МЗ РФ	500 мг, 14 дней	425,0	170,0	2380,0	44,41
Мексидол®	5% 2 мл № 100	НПК ГУ МЗ РФ	500 мг, 14 дней	436,0	218,0	3052,0	12,61
Мексидол®	5% 5 мл № 20	Фармасофт	500 мг, 14 дней	1574,0	157,4	2203,6	55,97
Мексидол®	5% 2 мл № 10	Фармасофт	500 мг, 14 дней	491,0	245,5	3437,0	–
Мексидол®	5% 5мл № 5	Фармасофт	500 мг, 14 дней	406,0	162,4	2273,6	51,17
Мексидол®	5% 2 мл № 50	Фармасофт	500 мг, 14 дней	1989,0	198,9	2784,6	23,42
Медомекси	5% 2 мл № 10	МЭЗ	500 мг, 14 дней	203,1	101,5	1421,0	114,7
Медомекси	5% 5 мл № 1	МЭЗ	500 мг, 14 дней	61,3	122,6	1716,4	–
Мексиприм	5% 2 мл № 10	Фармстандарт	500 мг, 14 дней	296,0	134,5	1883,0	62,08
Мексиприм	5% 5 мл № 15	Полисан	500 мг, 14 дней	1115,0	148,67	2081,33	5,80
Мексиприм	5% 5 мл № 5	Нижфарм	500 мг, 14 дней	403,0	101,2	2256,80	5,50
Мексифин	5% 5 мл № 5	Фармзащита	500 мг, 14 дней	293,0	117,2	1640,8	38,56
Мексифин	5% 2 мл № 5	Фармзащита	500 мг, 14 дней	151,0	151,0	2114,0	44,37
Мексифин	5% 2 мл № 10	Фармзащита	500 мг, 14 дней	300,0	150,0	2100,0	45,33
Мексикор	5% 2 мл № 10	Мосхим-фармпрепараты	500 мг, 14 дней	353,0	176,5	2471,0	23,51
Мексикор	5% 2 мл № 1	Госуд. з-д мед. препаратов	500 мг, 14 дней	32,1	160,5	2247,0	–
Мексикор	5% 5 мл № 1	Фермент	500 мг, 14 дней	86,46	172,92	2420,88	- 1,7
Нейрокс	5% 5 мл № 5	Сотекс	500 мг, 14 дней	306,0	122,4	1713,6	28,86
Нейрокс	5% 2 мл № 10	Сотекс	500 мг, 14 дней	345,0	172,5	2415,0	26,38
Нейрокс	5% 2 мл № 50	Сотекс	500 мг, 14 дней	1096,0	109,6	1534,0	81,52
Церекард	1% 2 мл № 10	Экофармплюс	200 мг, 14 дней	232	46,4	649,6	–
Церекард	2,5% 5 мл № 5	Экофармплюс	125 мг, 14 дней	231,0	46,2	346,8	–
Церекард	2,5% 5 мл № 5	Экофармплюс	500 мг, 14 дней	275,0	137,5	1925,0	58,55

*На 06.06.2017.

цинским организациям целесообразно закупать упаковки, содержащие свыше 20 ампул объемом по 5 мл, как экономически более выгодные, тем более что именно данная расфасовка предназначена для внутривенного введения.

Экономическую выгоду дженериков Мексидола® рассчитывали по каждому виду упаковки и дозировки, исходя из разницы в величине наиболее и наименее затратного ЛП. «Упущенная возможность» представляет собой отношение экономии затрачиваемых средств к стоимости наиболее дешевого препарата, выраженная в процентах, и рассчитывается по формулам 1 и 2, приведенным выше по тексту.

Проведенные расчеты показали, что экономическая выгода отмечается только у препарата Медомекси (МЭЗ) при использовании вместо оригинального Мексидола в упаковке по 2 мл числом ампул № 10 – Q=114,70%; Мексиприма (Фармстандарт) – Q=62,08%; Мексифина (Фармзащита) – Q=45,33% и Церекарда (ЭкоФармИвест) – Q=58,55%.

Сравнение стоимости лечения при использовании упаковки Мексидола по 5 мл № 20 и более ампул у дженериков аналогичной формы и дозы выпуска не выявило существенной экономической выгоды. Так, дженерик Мексиприм (Фармстандарт) имеет коэффициент «упущенной возможности» Q=5,5%. Стоимость лечения препаратом Мексикор (Фермент) обходится дороже оригинального препарата на 1,7%. Только препарат Нейрокс (Сотекс) позволяет получить экономию при замене оригинального Мексидола в упаковке в ампулах по 2 мл числом 50 (Q=81,52%) на аналогичную.

Однако при принятии решения следует учитывать, что на современном этапе воспроизведенные ЛП, хотя и являются важным звеном в системе лекарственного обеспечения, их отличия от оригинальных средств в разработке и производстве могут существенно сказаться на эффективности, качестве и безопасности лечения. Ранее в проведенном крупномасштабном исследовании (33 625 пациентов, страдающих эпилепсией) было показано, что применение генерических препаратов ассоциировано с большими (на 25,8%) прямыми затратами по сравнению с брендированными ЛП. Кроме того, чтобы говорить о взаимозаменяемости лекарственных препаратов, необходимо проведение полноценных клинических исследований: так, согласно п. 46 Федерального закона от 22.12.2014 № 429-ФЗ (ред. от 13.07.2015) «О внесении изменений в Федеральный закон “Об обращении лекарственных средств„» в вопросах взаимозаменяемости требуются исследования не только по изучению биоэквивалентности, но и терапевтической эквивалентности препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам проведенных расчетов можно сделать вывод, что экономический эффект от применения Мексидола® в клинической практике существенно превышает затраты на его приобретение. Показано, что закупка Мексидола® в госпитальных упаковках является более рациональной с точки зрения экономической выгоды для медицинских организаций. Кроме того, Мексидол® как референтный препарат достоверно улучшает клинические показатели и исходы лечения у больных с острыми ишемическими состояниями. Несмотря на большую закупочную цену Мексидола®, затраты на лечение им компенсируются за счет уменьшения стоимости разовых и курсовых доз. С учетом доказанной клинической эффективности препарата это позволяет повысить экономическую эффективность лечения острых нарушений мозгового кровообращения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю., Комаров В.П. Основы фармакоэкономики. М.: ООО Изд-во «ОКИ», 2000. 87 с.
2. Скворцова В.И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и нейропротекция. Вестник РАМН. 2003. № 11. С. 74–80.
3. Федеральный закон от 22.12.2014 № 429-ФЗ (ред. от 13.07.2015) «О внесении изменений в Федеральный закон № 31 “Об обращении лекарственных средств„»: http://www.consultant.ru
4. Шмырев В.И., Крыжановский С.М. Антиоксиданты в комплексной терапии острого периода ишемического инсульта. Эффективная фармакотерапия. 2010. № 18. С. 12–16.
5. Helmers S.L., Papodis P.E., Monjunath R. et al. Economic burden associated with the use of generic antiepileptic drugs in the United States. Epilepsy Behov. 2010 Aug; 18(4): 437–44. doi: 10.1016/j. yebeh.2010.05.015.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В ТЕРАПИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

О.А. ПРИЛЕПСКАЯ
ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень

Диагностика, лечение и профилактика неврологических нарушений у больных терминальной почечной недостаточностью, получающих терапию программным гемодиализом, представляет очень сложную практическую задачу. В предлагаемой статье представлен личный опыт автора в ведении пациентов с такими осложнениями. Отдельное внимание уделено эффектам препарата Мексидол® в схемах комплексной терапии.

Ключевые слова: терминальная почечная недостаточность, программный диализ, диализная энцефалопатия, уремическая полинейропатия, Мексидол®.

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) – неизбежный исход множества хронически протекающих соматических заболеваний. К наиболее частым причинам ее развития относятся острые и хронические заболевания почек и мочевыводящих путей, артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД), системные заболевания соединительной ткани, расстройства обмена веществ, подагру и различные типы отравлений. Также в связи с неуклонным ростом числа лиц пожилого и старческого возраста не исключается развитие ХПН на фоне длительной лекарственной терапии сопутствующей соматической патологии, а также вследствие возрастной дегенерации клубочкового аппарата почек. Этот факт влияет и на столь значительный разброс данных о частоте ХПН в популяции населения. Истинная частота встречаемости ХПН точно неизвестна.

На настоящий момент развития медицинской науки серьезную проблему представляет собой именно когорта пациентов с ХПН в терминальной стадии, так как возможности лечения данной группы пациентов значительно и резко ограничены. Радикальная коррекция терминальной почечной недостаточности возможна лишь за счет проведения сеансов программного гемодиализа, перитонеального диализа и трансплантации почки, а возможности медикаментозной терапии находятся в узких рамках фармакокинетики применяемых лекарственных средств. Однако при проведении заместительной почечной терапии на первый план выступают ее осложнения, которые своими симптомами и проявлениями перекрывают клинику причинного фактора, снижая качество жизни и приводя к инвалидизации больных. Именно при заболеваниях почек, сопровождающихся АГ, нарушениями белкового, липидного обмена, водно-солевого и кислотно-основного гомеостаза, имеются все условия для патогенного влияния на нервную систему.

По данным различных авторов, частота именно неврологических осложнений программного гемодиализа (ПГ) составляет от 40 до 90%, по собственному же клиническому впечатлению этот показатель стремится к 100%. Смертность от неврологических проявлений при проведении сессий ПГ колеблется в широком диапазоне значений (7–25 %), иногда достигая 90% (при развитии острых нарушений мозгового кровообращения и вовремя не диагностированных случаев дисэквилибриум-синдрома).

Диагностика, лечение и профилактика неврологических нарушений у больных терминальной почечной недостаточностью на ПГ представляет очень сложную практическую задачу для врачей диализных центров даже при наличии в штате врача-невролога. Трудности в лечении этих нарушений связаны с несколькими основными

причинами: тяжестью основного заболевания, стертостью и атипичностью клинических проявлений осложнений, затрудняющих своевременную диагностику, с невозможностью выполнить полный спектр лечебно-диагностических мероприятий из-за тяжести общего состояния пациента при проведении диализных сессий. Также следует учитывать, что диагностикой и лечением этого контингента пациентов занимаются нефрологи и урологи, плохо владеющие вопросами неотложной и плановой неврологии. Однако и для невролога диагностика и лечение больных терминальной почечной недостаточностью, получающих терапию ПГ, представляет сложности ввиду того, что он, как правило, плохо знает специфику ведения пациентов на ПГ.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ПРИ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В период с января 2015 г. по настоящее время мною ведется набор клинического материала в условиях Нефрологического экспертного совета и нефрологического отделения ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1» г. Тюмени по выявлению неврологических осложнений у пациентов, проходящих лечение хониогемодиализом, для подготовки диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. На момент публикации к участию в клиническом исследовании принято 110 больных. В ходе процедуры исследования у пациентов проводится исследование неврологического статуса, развернутое нейропсихологическое тестирование с целью выявления нарушений когнитивных функций и исследование эмоционально-волевой сферы с помощью специальных опросников.

По скудным литературным данным, у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих терапию ПГ, могут наблюдаться следующие изменения нервной системы [2]:

- диализная энцефалопатия и дисциркуляторная энцефалопатия;
- уремическая полинейропатия и туннельные синдромы;
- дисэквилибриум-синдром (синдром диализного дисбаланса);
- диализная деменция;
- астенические состояния;
- ишемические и геморрагические инсульты;
- эпилептические синдромы;
- синдром вегетативной дисфункции;
- расстройства сна;
- аффективные нарушения.

В ходе набора клинического материала мною отмечены все заявленные типы изменений нервной системы у пациентов ХПН, получающих терапию хониогемодиализом. При этом отмечено, что чем выше стаж заместительной почечной терапии, тем сильнее страдает функция ЦНС, а на начальных этапах ПГ и этапе ввода в диализ – функции ее периферического звена. Замечена связь уровня сывороточного креатинина с выраженностью когнитивного снижения, а уровня мочевины – со степенью эмоционально-волевых расстройств. Остановимся на некоторых неврологических осложнениях ПГ более подробно, чтобы в дальнейшем рассмотреть возможности применения оригинального препарата Мексидол® с целью их коррекции.

ДИАЛИЗНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Одним из наиболее часто встречающихся неврологических осложнений терминальной почечной недостаточности при проведении ПГ является диализная энцефалопатия (ДЭ). Она представляет собой поликомпонентное в отношении патогенетических механизмов развития патологическое состояние. Условно для удобства работы практических врачей эти патогенетические механизмы развития можно разделить на несколько модулей. Определение в каждой конкретной клинической ситуации ведущего клинико-патогенетического модуля (КПГМ) позволяет облегчить практическому врачу задачу лечения и диагностики ДЭ.

По данным немногочисленных литературных источников, развитие ДЭ связано с накоплением алюминия в сером веществе головного мозга, а сама ДЭ трактуется авторами как хроническая интоксикация центральной нервной системы (ЦНС) алюминием и рассматривается как расстройство метаболических процессов в нейронах и нейроглии. В нейронах алюминий связывается с РНК, вследствие чего нарушается синтез белка, а также с ДНК, что изменяет процессы транскрипции генов, снижает продукцию и полимеризацию нейротубулина и уменьшает образование в клетках микротрубочек. Последние обеспечивают доставку в дистальные дендриты нейромедиаторов и ферментов, обеспечивающих гликолиз и утилизацию глюкозы нервными клетками, и дегидроптеринредуктазы, за счет которой образуются нейромедиаторы в головном мозге (Wen G., Wisnewski H., 1985; Perry F. и соавт., 1985; Altmann P., 1987).

Основными проявлениями этого КПГМ выступают синдром когнитивных нарушений вплоть до развития диализной деменции, и нейроповеденческий синдром, сопровождающийся дезориентацией, психомоторным возбуждением, нарушениями сознания вплоть до комы, развитием делирия и расстройств речи. Снижение когнитивной функции у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих терапию ПГ, опережает таковое у людей одинаковой возрастной группы в общей популяции (Musolino R. и соавт., 1992). ДЭ, связанную с интоксикацией алюминием,

диагностируют на основании клинических данных и обнаружения гипералюминемии, в то время как при проведении нейровизуализации и исследований ликвора изменений не обнаруживается. Факторами, ускоряющими развитие клинических проявлений этого КПГМ, являются лечение глюкокортикостероидами, препаратами, используемыми для контроля гиперфосфатемии, применение антацидов, содержащих алюминий, иммобилизация и оперативные вмешательства.

Коррекция синдрома когнитивных нарушений ингибиторами ацетилхолинестеразы и препаратами мемантина часто признается неэффективной у этой категории больных, поэтому важно искать иные пути коррекции. При развитии диализной деменции трансплантация донорской почки может привести практически к полному исчезновению симптомов, однако она не всегда возможна в свете последних событий отечественной трансплантологии.

Именно при заболеваниях почек сочетание АГ, перемежающейся гипергидратации, повышенной проницаемости капилляров, гипоксии ЦНС, обусловленной анемией и сердечной недостаточностью, утратой на фоне ацидоза способности мозговых сосудов к ауторегуляции кровотока, электролитные расстройства приводят к формированию клинических появлений дисциркуляторного КПГМ.

Важнейшим патогенетическим механизмом развития дисциркуляторной энцефалопатии у больных терминальной почечной недостаточностью является АГ, которая, по моим собственным данным, встречается у 100% больных терминальной почечной недостаточностью, получающих терапию ПГ. Развитие АГ связано с задержкой жидкости в организме на фоне снижения диуреза, выбросом в кровь значительного количества ренина, который запускает сложный механизм активации РААС, приводящей к повышению общего периферического сопротивления сосудов. Длительное повышение уровня артериального давления приводит к тотальному повреждению сосудов головного мозга [7]. По мере прогрессирования заболевания стенки артерий пропитываются белковыми фракциями, что приводит к склерозированию церебральных артерий, а в сочетании с другими факторами риска сосудистых событий (дислипидемия, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе, сердечного ритма, патология свертывающей системы крови) – к развитию острых и хронических нарушений мозгового кровообращения.

Следует отметить, что гиперхолестеринемия, определяемая у 90% больных терминальной почечной недостаточностью, получающих терапию ПГ, служит важным этиологическим фактором развития и прогрессирования хронической ишемии голоного мозга, а при нарушении функции почек выявлена U-образная зависимость между уровнем холестерина и летальностью [10]. Снижение холестерина в крови сопровождается повышением сердечно-сосудистой смертности у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, а в условиях хронической тяжелой уремии дополнительно к выше описанным факторам риска сосудистых событий развивается тромбоцитопения, которая вызывает увеличение времени кровотечения с высокой вероятностью развития спонтанных внутримозговых кровоизлияний.

Клиническая картина дисциркуляторного КПГМ складывается из суммы субъективных симптомов и объективно выявляемых при осмотре синдромов: цефалгического, дискоординаторного, псевдобульбарного, пирамидного, амиостатического, диссомнического, синдрома эмоционально-аффективных расстройств. В отличие от «классической» хронической ишемии мозга при развитии дисциркуляторного модуля у больных терминальной почечной недостаточностью, получающих терапию ПГ, практически не встречается ступенеобразный и стадийный типы развития клинических симптомов. Вся яркость клинической картины «почечной» ДЭ зависит от объема фильтрации воды на сеансе ПГ, уровня артериального давления при входе и на выходе из процедуры ПГ, даты начала ПГ по отношению к стажу почечного заболевания, применения лекарственных средств в протоколе процедуры ПГ (гепарин, эуфиллин, кофеина бензоат натрия, β–блокаторы, витамины группы В, концентрированный раствор глюкозы).

ДЕФИЦИТАРНЫЕ И ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Основой профилактики и лечения клинических появлений дисциркуляторного КПГМ являются мероприятия первичной и вторичной профилактики сосудистых мозговых событий, которые подобно освещены в соответствующих методических руководствах. Практическому врачу следует помнить, что при назначении медикаментозной терапии больным, проходящим до нескольких раз в неделю сеансы ПГ, требуется учитывать факт фильтрации лекарственного средства аппаратом гемодиализа, процент его связывания с белками плазмы, нефротоксические эффекты и период полужизни в плазме крови.

Мною при изучении литературных источников, посвященных вопросам неврологических осложнений у больных терминальной почечной недостаточностью, получающим терапию ПГ, выделены еще 2 КПГМ: дефицитарный и демиелинизирующий.

Случаи развития клинических проявлений дефицитарного КПГМ редки, встречаются лишь

тогда, когда имеет место несбалансированность питания больного (вегетарианство, самовольный отказ от еды в суицидальных целях), прием алкогольных напитков и медикаментов на основе этилового спирта, использование петлевых диуретиков (фуросемидзависимая почка), дегидратация (рвота, диарея, гипертермия). В основе данного КПГМ лежит потеря водорастворимых витаминов группы В, а также острое развитие дефицита антиоксидантных систем нервной ткани, что уменьшает их концентрацию в нервной ткани и ведет к развитию дефицитарных состояний, проявляющихся диффузными парестезиями, синдромом мышечной утомляемости, нейропатическими болями при вовлечении болевых проводников, сенситивной атаксией, синдромом ночной почечной атаксии. Режимные мероприятия и обучение пациентов и врачей, которому в диализных центрах Тюмени уделяется большое внимание, привели к тому, что на практике наблюдаются лишь стертые варианты данного КПГМ.

О демиелинизирующем КПГМ встает вопрос только в случаях, когда у пациента в клинической картине преобладают расстройства со стороны периферической нервной системы или сочетание последних с поражением ЦНС. Ряд исследователей зарегистрировал накопление при уремии полиаминов, факторов, влияющих на активность транскетолаз нервной ткани, которые, в свою очередь, отвечают за метаболизм миелина, поддержание и сохранение миелиновых цилиндров. При проведении сеансов ПГ скорость элиминации этих токсических веществ ниже, чем скорость выведения продуктов азотистого обмена, а в междиализный период их концентрация в крови растет быстрее, чем мочевины и креатинина, следствием чего становится эндогенная интоксикация, поэтому клинические проявления демиелинизирующего КПГМ наиболее отчетливы именно в междиализный период. Кардинальным решением проблемы является трансплантация донорской почки из-за ее способности метаболизировать токсические субстанции. Но это не всегда возможно в реалиях современной трансплантологии. Поэтому применение препаратов, влияющих на энергетический обмен в условиях экзо- и эндогенных отравлений, представляется перспективным вариантом решения терапевтической ситуации при развитии симптомокомплекса данного КПГМ.

Отдельно стоит уделить внимание поражению периферического звена нервной системы у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих терапию ПГ. Современные авторы в редких публикациях рассматривают терминальную почечную недостаточность как заболевание всего организма со специфической реализацией патологического процесса на уровне периферической нервной системы.

УРЕМИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ

Уремическая полинейропатия (УПНП) встречается более чем у половины пациентов, страдающих ХПН. При этом частота ее встречаемости увеличивается с нарастанием степени и стадии ХПН, что требует дополнительных терапевтических точек приложения. По сводным данным, у больных, находящихся на лечении в нефрологических центрах Западной Европы, выраженная УПНП обнаруживается в 11% наблюдений.

Если ранее считалось, что УПНП развивается лишь как осложнение длительно текущей ХПН при уровне клубочковой фильтрации менее 20 мл/мин и концентрации креатинина в плазме крови выше 0,53 ммоль/л (>5–6 мг%), то, по данным современной литературы, и развитие острой почечной недостаточности может осложняться присоединением полиневритического синдрома. Определить сроки появления неврологических осложнений в большинстве случаев трудно. Более чем у половины почечных больных, не предъявляющих никаких неврологических жалоб, удавалось выявить скрытые симптомы поражения периферических нервов нижних конечностей уже через 1–1,5 мес после возникновения первых клинических признаков ХПН.

Патогенетические аспекты УПНП не ясны в полной мере. Определенное значение может иметь нарушение метаболизма витаминов группы В, хотя эта точка зрения в настоящее время не нашла большого количества сторонников. Показано, что содержание тиамина в крови меняется при ХПН незначительно, а парентеральное введение его больным с полинейропатией не уменьшает ее проявлений [Lasker и др., 1963; Coomes и др., 1965; Jebsen и др., 1967]. Несомненно, причиной полинейропатии при ХПН является уремическая интоксикация. «Потенциальные уремические токсины» в крови больных с ХПН обладают ярко выраженным нейротоксическим действием и вызывают изменения в периферических нервах больных уремией по типу первичной дегенерации аксона с вторичной сегментарной демиелинизацией.

Для данной полинейропатии крайне характерны сенсорные нарушения. Дизестезии и онемение в дистальных отделах конечностей выступают ранними симптомами, однако им могут предшествовать крампи и синдром «беспокойных ног». УПНП часто сопровождается нейропатической болью и ощущением жжения в стопах и нередко приводит к снижению качества жизни пациента и инвалидизации. Снижение порога восприятия вибрации даже при отсутствии изменения скорости проведения по нервам служит признаком усугубления состояния при УПНП. Изменение вибрационной чувствительности на ногах очень часто еще и первый симптом субклинической стадии УПНП.

Существует определенная последовательность в возникновении жалоб у больных с УПНП. Первыми сенсорными жалобами у наблюдаемых мною больных были различного рода парастезии в дистальных отделах верхних и нижних конечностей (чувство ползания мурашек, покалывания стоп и пальцев кистей, ощущение познабливания, зябкости, холода). Вначале парестезии носили преходящий характер и возникали после ночного сна либо после значительной физической нагрузки. В последующем присоединялась повышенная утомляемость мышц при ходьбе, постепенно присоединялась и нарастала слабость дистальных отделов нижних, а вскоре и верхних конечностей.

Моторные нарушения при УПНП следует отличать и дифференцировать от дискалиемических параличей и уремической миопатии. Дискалиемические параличи возникают при резком снижении или повышении уровня калия в крови. Пароксизмальная мышечная слабость часто затрагивает лишь мышцы верхних и нижних конечностей, однако при выраженном электролитном дисбалансе может затрагивать и глоточные, и дыхательные мышцы. Дискалиемические параличи часто сопровождаются парестезиями, снижением и выпадением глубоких рефлексов. Однако при развитии калиевого дисбаланса моторные нарушения первичны, а сенсорные всегда развиваются после них, а при УПНП сенсорные нарушения всегда являются первичными.

Уремическая миопатия также требует внимательной и тщательной диагностики. При ее развитии мышечная ткань страдает генерализованно, вначале слабеют мышцы нижних конечностей, мышечная слабость развивается исподволь и преобладает в проксимальных отделах конечностей.

Электронейромиографическое исследование (ЭНМГ) является одним из наиболее чувствительных методов диагностики УПНП и помогает выявить даже субклинические формы.

При рассмотрении методов терапии УПН следует обратить внимание на клиренс креатинина и стадию ХПН, а также этапы ввода в гемодиализ или программу уже проводимых диализных сессий, на фоне которых отмечается положительный эффект на течение УПНП, а успешная трансплантация почки приводит к стойкой ремиссии последней. Однако гемодиализ, проводимый при данной патологии, имеет неоднозначное влияние. С одной стороны, отмечается его положительный эффект на течение полинейропатии, с другой – до четверти пациентов отмечают усиление сенсорных симптомов после начала этого вида терапии. Кроме того, формирование постоянной артериовенозной фистулы, ассоциированной с диализными сессиями, приводит к нарастанию ишемических процессов повреждения периферических нервов.

Также не стоит отрицать аутоиммунный механизм повреждения периферического нерва: при контакте крови с некоторыми мембранами диализаторов вырабатываются цитокины (интерлейкины-1 и -6, фактор некроза опухоли альфа). Выброс цитокинов вместе со сниженным выведением β2-микроглобулина создает условия еще и для развития диализного амилоидоза, а накопление амилоида непосредственно способствует дегенерации нервного волокна.

У 100% наблюдаемых мною пациентов наблюдались симптомы функционального астенического расстройства, вегетативной дисфункции, нарушение сна, тревожно-фобический фон аффективных реакций, что неблагоприятно отражалось на восприятии самих диализных сессий, на комплаенсе контакта «врач–пациент», качестве жизни и удовлетворенности эффектами терапии.

МЕСТО МЕКСИДОЛА® В ТЕРАПИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Фармакотерапия неврологических осложнений у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих терапию ПГ, сложна по причине трудностей подбора «разрешенных» при этом заболевании лекарственных средств и не всегда бывает эффективна при использовании коротких схем применения препарата из-за фильтрации лекарства в ходе самой диализной сессии в диализирующий раствор, недооценке фармакокинетических свойств препарата лечащим врачом. По этой причине особый интерес представляет разработка и внедрение в клиническую практику высокоэффективных препаратов, способных решать сразу несколько фармакологических задач с минимальными побочными эффектами, действующих на различные звенья патогенетического процесса, позволяющих избежать полипрагмазии, максимально сократить длительные сроки терапии, снизить затраты на лечение и повысить его результативность. К таким лекарственным средствам следует отнести оригинальный лекарственный препарат фармацевтической компании «Фармасофт» Мексидол®.

Мексидол относится к группе антиоксидантов с антигипоксантным, ноотропным, анксиолитическим, противосудорожным действием, способных ингибировать процессы перекисного окисления липидов. Согласно инструкции к применению этот препарат повышает резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов, улучшает мозговой метаболизм, кровоснабжение нервной ткани, микроциркуляцию, реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов; обладает гиполипидемическим действием, снижая содержание общего холестерина,

уменьшает ферментативную токсемию и эндогенную интоксикацию при остром воспалении. Также Мексидол® обладает противовоспалительным и бактерицидным действием, ингибирует протеазы, усиливает дренажную функцию лимфатической системы, уменьшая выраженность отечного синдрома. Свои фармакологические эффекты он реализует на сосудистом, нейрометаболическом и клеточном уровнях. Следует отметить, что применение Мексидола® противопоказано лишь при острых нарушениях функции печени и почек, а также в случаях повышенной чувствительности и индивидуальной непереносимости.

Остановимся на отдельных аспектах применения лекарственного препарата Мексидол® у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих заместительную почечную терапию.

Мексидол® показал высокую эффективность при вегетативных расстройствах у пациентов с терминальной почечной недостаточностью на ПГ, особенно если они протекали по типу вегетативных пароксизмов (панических атак), а также при наличии тревожно-фобического и астенического синдромов, так как обладает вегетостабилизирующим, транквилизирующим, анксиолитическим эффектом, способствует быстрой редукции эмоционального напряжения, восстановлению функциональной активности. С этой целью использовалась следующая схема терапии: Мексидол® по 2 мл 2 раза в день внутримышечно 2 нед вне зависимости от диализного протокола, затем переход на пероральный прием по 125 мг (1 таб.) 3 раза в день длительностью до 6 нед. С каждым пациентом проводилась индивидуальная беседа, что принять таблетку он должен по окончании диализной сессии в дни проведения ПГ.

Аналогичная схема терапии использовалась и при имеющих место нарушениях сна. Однако доза вечернего приема препарата увеличивалась до 250 мг, а само время приема не должно было быть позднее 18:00.

При поражении периферического звена нервной системы (полиневритический синдром, туннельные невропатии) в качестве медикаментозной терапии оправдано применение Мексидола® с целью коррекции нейротоксикоза, синдрома двойного аксоплазматического сдавления, вторичной ишемии периферических нервов при формировании постоянного артериовенозного доступа в стандартной дозе длительностью курса до 1 мес с последующим повторением курсов лечения до 4 раз в год, а также использование парентеральных форм витаминов группы В в дни внедиализного периода или непосредственно сразу после диализной сессии (при проведении сеансов гемодиализа) или в непрерывном курсовом режиме при ХПН, не достигающей терминальной степени [6]. Также в период ввода в гемодиализ пациентам с вновь установленной фистулой был рекомендован курс парентерального введения Мексидола® по схеме: по 4 мл (200 мг) 2 раза в день внутримышечно в первые 3 дня после установки артериовенозной фистулы, затем по 2 мл 2 раза в день внутримышечно в течение 14 дней. Оправданность применения Мексидола® в данном случае обусловлена его способность оказывать защитное влияние на локальные сосудистые механизмы воспаления, атерогенеза, формирования тромбоцитарных сладжей, а также предотвращать патологические изменения в сосудистой стенке, восстанавливать фосфолипидный гомеостаз мембран эндотелиальных клеток, устранять послеоперационный спазм артериол и венул. Мексидол® препятствовал развитию агрегации тромбоцитов в месте операционного повреждения сосудистой стенки. Совместно с сосудистыми хирургами мы не наблюдали ни одного случая послеоперационных тромбозов вновь сформированных артериовенозных фистул или случаев их несостоятельности, что способствовало своевременному вводу пациентов в диализный процесс.

При развитии симптомов диализного и дисциркуляторного КПГМ Мексидол® назначался внутривенно капельно в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида по 5 мл в дни диализных сессий параллельно с процедурой фильтрации крови (в течение 10 сут). Затем пациент переводился на пероральный прием препарата в дозе 125 мг 3 раза в день на срок до 3 мес в непрерывном режиме.

Коррекция патологических синдромов дефицитарного КПГМ заключалась в назначении комбинации водо- и жирорастворимых витаминов группы В в следующем режиме: водорастворимый витамин после сеанса ПГ, жирорастворимый перманентно, курсом. Кроме этого, назначался Мексидол® для перорального приема в дозе 125 мг 3 раза в день на срок до 3 мес в непрерывном режиме.

К сожалению, в условиях стационара, в котором я работаю, не наблюдаются пациенты с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), и при развитии симптомов ОНМК пациенты отделения гемодиализа переводились в стационар регионального сосудистого центра. Поэтому поделиться опытом ведения такой категории больных и назначения Мексидола® в условиях работы моего отделения не представляется возможным. Однако у 2 пациентов из наблюдаемой группы на фоне процедуры гемодиализа отмечались повторяющиеся генерализованные тонико-клонические эпилептические приступы. Они были инициированы неадекватным подбором программы диализной процедуры на этапе ввода в гемодиализ и развитием преддисэквилибриум-синдрома. Таким пациентам до подбора программы гемодиализа также назначался Мексидол® по схеме: по 4 мл 2 раза в день внутримышечно на срок до 12 диализных сессий (в среднем 4 нед) в

дни проведения. Включение этого препарата в схему было продиктовано тем, что он обладает прямым противосудорожным действием, подавляет эпилептиформную активность головного мозга при наличии эпилептогенного очага. В этом плане при парентеральном введении он сходен по эффектам с диазепамом, который запрещен у пациентов при ПГ, так как активно связывается с белками плазмы крови и даже в стандартных дозах может давать явления передозировки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этой работе я поделилась своим практическим опытом работы с очень непростой категорией пациентов. Я не претендую на то, что он абсолютно правильный и в нем нет ошибок. Для меня каждая их диализная процедура – это отдельная история болезни, отдельное испытание моих знаний, врачебных опыта и умений. Ведь от каждого врача, приходящего на консультацию в отделение гемодиализа и нефрологии, эти пациенты ждут одного: чуда. Они для меня особенные. Они делают мою ежедневную врачебную работу тоже особенной, интересной и, наверное, нестандартной в каких-то отдельных клинических ситуациях.

В настоящее время наш комплаенс между врачом и пациентом стремится к 100%. И я понимаю, что это случается не только благодаря личному контакту с больным и врачебной харизме, но и с помощью тех лекарственных средств, включая Мексидол®.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кичерова О.А., Быченко С.М., Маркина О.Л. Роль нарушений метаболизма в механизмах формирования демиелинизирующего процесса при рассеянном склерозе. Медицинская наука и образование Урала. 2012. № 1. Вып. 1 (69). С. 15–18.
2. Ахмад С. Клинический диализ: руководство. Пер. с англ., под ред. Е.А. Стецюка. М.: Логосфера, 2011. 304 с.
3. Рейхерт Л.И., Ральченко И.В. Коррекция системы антиоксидантной защиты при ишемическом инсульте витаминами – антиоксидантами. Клинико-фармацевтический вестник. 2009. № 1. С. 89.
4. Николаев А.Ю. Особенности диализной гипертонии. Нефрология. 2000. Т. 4. № 1. С. 96–98.
5. Прилепская О.А., Кичерова О А., Рейхерт Л.И. Синдром запястного канала у пациентов терминальной почечной недостаточностью (ТПН), проходящих лечение программным гемодиализом (ПГ): узость проблемы и широта решений. Тюменский медицинский журнал. 2016. Т. 18. № 2. С. 35–39.
6. Федосеев А.Н., Шестаков В.В., Ваулин И.Н., Сальникова И.А. Терапия уремической полинейропатии у больных, находящихся на хроническом программном гемодиализе. Пермский медицинский журнал. 2012. Том 29. № 3. С. 29–35.
7. Bianch G. Hypertension in chronic renal failure and end-stage renal disease patients treated with haemodialysis or peritoneal dialysis. Nephrol. Dial. Transplant. 2000; 15: 105–10.
8. Bologda R.M., Levine D.M., Parket T.S. et al. Interleukine 6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. Am. J. Kidney Dis. 1998; 32: 107–14.
9. Compese V.M., Chervu I. Hypertension in Dialysis Patients. Prinsiples and Practice of dialysis. W.L. Henrich, M.D. Williams, Wilkins (eds.). 1994: 148–70.
10. Cressmann M.D., Heyka R.J., Paganini E.P. Lypoprotein (a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. Circulation: 1992; 86: 475–82.
11. Halliwell B., Gutteridge J.M., Gross C.E. Free radicals, antioxidants and human disease: where are we know? J. Lab. Clin. Med. 1992; 119: 598–620.
12. John T., Dandirdas., Kunig P., Neyer U. et al. Neurological disease of renal failure. Neurology and general medicine. 3rd ed. 2002: 131–42.
13. London G., Marshais S., Guerin A.P. Blood pressure control in chronic hemodialysis patients. Replacement of renal function by dialysis. 4th edition eds. J.F. Winchester et al. Kluwer Academic publ. 1996: 966–90.
14. Nathan E., Penersen S.E. Dialysis encephalopathy. Acta. Paediat. Scand. 1980; 69: 793–96.
15. Parfrey P.S., Foley R.N., Harnett J.D. et al. Outcome and risk factors of ishemic heart disease in chronic uremia. Kidney Int. 1996; 49: 1428–34.
16. Raskin Neil H. Neurological Aspects of renal failure. Neurology and general medicine. Ed. By M.J. Aminoff. 3rd ed. 2001: 231–46.
17. Sideman S., Manor D. The dialysis dementia syndrome and aluminum intoxication. Nephron. 1982; 31: 1–10.
18. Vita G., Savica V., Milone S. et al. Uremic autonomic neuropathy: recovery following bicarbonate hemodialysis. Clin. Nephrol. 1996; 45: 56–60

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТА МЕКСИДОЛ® В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ

А.В. ЯКОВЛЕВ[1,2], С.В. ПОНОМАРЕВ[1,2], Н.Ф. ЯКОВЛЕВА[2], И.В. ШИРИНСКИЙ[3]
[1]НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. „Новосибирск-Главный"» ОАО РЖД, 630003, г. Новосибирск
[2]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»
[3]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск

Цель работы – изучить влияние терапии антиоксидантным препаратом Мексидол® на клинические симптомы и ряд биохимических параметров у пациентов, страдающих синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС) и метаболическим синдромом.

Материал и методы. В исследование было включено 65 пациентов мужского пола среднего возраста 56,8±4,35 лет, страдающих СОАС 2–3 степени и соответствующих критериям метаболического синдрома. У всех пациентов на момент включения была диагностирована АГ, и они получали базисную медикаментозную терапию. Все пациенты к моменту включения в исследование уже длительно (более 3 мес) получали аппаратную CPAP-терапию с эффективным устранением нарушений дыхания во сне. У каждого второго пациента (n=31) исходная медикаментозная терапия дополнялась назначением пероральной формы Мексидола®. В контрольную группу вошли 34 пациента, которые получали аппаратную CPAP-терапию и исходную медикаментозную гипотензивную терапию без добавления Мексидола®.

Результаты. При анализе полученных результатов было выявлено, что терапия препаратом Мексидол® ассоциировалась с уменьшением дневной сонливости, улучшением качества сна, а также с рядом биохимических сдвигов: увеличением уровня антиоксиданта церулоплазмина и антиатерогенной фракции липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), снижением малонового диальдегида и лептина, уровня общего холестерина.

Заключение. Результаты исследования позволяют сделать вывод о целесообразности включения антиоксиданта Мексидол® в комплексное лечение пациентов с метаболическим синдромом, страдающих СОАС.

Ключевые слова: оксидативный стресс, синдром обструктивного апноэ во сне, антиоксиданты, адипокины, липопротеиды, метаболический синдром, Мексидол®.

Синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) в течение последнего десятилетия представляет особый интерес для практикующих кардиологов, одновременно являясь предметом изучения в крупных научных исследованиях. По данным зарубежных регистров, распространенность СОАС составляет 5–6% популяции старше 30 лет. Распространенность этого заболевания закономерно увеличивается с возрастом, достигая 20% в возрастной группе старше 60 лет. Основным этиологическим фактором заболевания считают ожирение, которое в 70% случаях выступает главной причиной развития обструктивных нарушений дыхания во сне.

Учитывая отчетливую тенденцию к увеличению распространенности избыточного веса и ожирения в современной российской популяции, логично прогнозировать и дальнейшее возрастание ассоциированных с ожирением обструктивных нарушений дыхания во сне. В последние годы СОАС рассматривают как независимую причину увеличения риска сердечно-сосудистых осложнений, а также как важнейший этиологический фактор развития вторичной артериаль-

ной гипертензии (АГ). Результаты ряда крупных исследований последних лет свидетельствуют о 4–5-кратном увеличении риска нефатальных кардиоваскулярных событий у пациентов с нелеченым тяжелым СОАС, 5-кратном увеличении риска сердечно-сосудистой и общей смертности у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами СОАС.

К основным механизмам патогенеза сердечно-сосудистых осложнений СОАС относят колебания внутригрудного давления, гиперактивацию симпатического отдела нервной системы, гиперпродукцию катехоламинов, выраженный гормональный дисбаланс в период ночного сна. Продолжительная избыточная симпатическая активность в условиях циклической гипоксемии–реоксигенации, гиперпродукция катехоламинов создают фон для повышения и нестабильности артериального давления (АД), вызывают эндотелиальную дисфункцию и повреждение сосудистой стенки, в конечном итоге способствуя более раннему развитию атеросклероза и выступая в роли провоцирующих факторов развития ишемии миокарда. Перечисленные патогенетические механизмы способствуют также электрической нестабильности миокарда как причине нарушений сердечного ритма и проводимости в ночной период времени, в том числе и жизнеугрожающих. СОАС – мощный фактор развития и прогрессирования метаболического синдрома, формирования инсулинорезистентности и нарушений липидного обмена. По данным ряда исследований, развитие инсулинорезистентности и прогрессирование метаболического синдрома при СОАС опосредуются изменением секреции лептина и других адипокинов. Этот гормон производится преимущественно адипоцитами висцеральной жировой ткани. Уровень лептина достоверно увеличивается с повышением массы этой ткани.

Лептин непосредственно тормозит внутриклеточные липиды путем уменьшения синтеза жирных кислот и триглицеридов, а также увеличения липидного окисления. Есть данные о повышении уровня лептина у пациентов с избыточным весом, страдающих СОАС. По мнению ряда исследователей, существует достоверная связь между индексом апноэ/гипопноэ (ИАГ) и уровнем лептина, при этом концентрация лептина у тучных пациентов с СОАС коррелировала с ИАГ и уровнем липопротеинов и глюкозы, но была независима от индекса массы тела (ИМТ).

В последние годы появляется все больше данных, указывающие на ключевую роль свободнорадикального окисления в реализации сердечно-сосудистых осложнений СОАС. Ведутся работы по применению различных антиоксидантов при этом синдроме. Однако пока результаты этих исследований достаточно противоречивы.

Наиболее эффективным методом лечения СОАС, помимо коррекции веса, служит использование постоянного положительного давления в верхних дыхательных путях (CPAP). Суть метода заключается в создании положительного давления, что препятствует обструкции. Положительные эффекты метода наблюдают после первой же ночи использования. Наряду с устранением эпизодов обструкции показано уменьшение частоты развития и тяжести сопутствующих сердечно-сосудистых осложнений.

Несколько исследований продемонстрировали снижение в плазме уровня лептина у пациентов с СОАС, которые использовали CPAP. По данным зарубежных авторов, при использовании CPAP концентрация лептина снижается уже после первой ночи лечения. В отдельных работах было отмечено достоверное снижение висцеральной жировой ткани при использовании CPAP. Есть данные о снижении на фоне CPAP-терапии первоначально высоких концентраций лептина у пациентов с СОАС (по сравнению с лицами без апноэ, сопоставимыми по ИМТ), при этом также снижался уровень триглицеридов, но уровни инсулина натощак и концентрации глюкозы не менялись.

Вместе с тем данные о непосредственном влиянии CPAP-терапии при СОАС на процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы весьма немногочисленны и противоречивы.

Учитывая важную роль гиперактивации перекисного окисления липидов в прогрессировании СОАС и его осложнений, перспективным представляется коррекция антиоксидантной системы организма в рамках комплексного лечения пациентов с метаболическим синдромом, страдающих СОАС. С этой точки зрения представляет интерес препарат Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат), обладающий выраженным антиоксидантным и антигипоксическим действием. Эти эффекты препарата связывают с преимущественным подавлением перекисного окисления липидов клеточных мембран. Принимая во внимание значение процессов гипоксии и гиперактивации свободно-радикального окисления для пациентов с СОАС, использование препарата может вызывать дополнительный положительный эффект у этой категории больных.

Целью нашего исследования было изучение влияния терапии препаратом Мексидол® на клинические симптомы и ряд биохимических параметров у пациентов, страдающих СОАС и метаболическим синдромом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 65 пациентов мужского пола в возрасте от 34 до 68 лет (сред-

ний возраст 56,8±4,35 лет), страдающих СОАС 2–3 степени (все имели индекс апноэ/гипопноэ >15 в час до начала CPAP-терапии) и соответствующих критериям метаболического синдрома (ИМТ >30 кг/м², окружность талии >92 см). У всех пациентов на момент включения была диагностирована АГ, и они получали базисную медикаментозную терапию.

Все пациенты к моменту включения в исследование уже длительно (более 3 мес) получали аппаратную CPAP-терапию с эффективным устранением нарушений дыхания во сне (ИАГ на фоне аппаратного лечения у всех был <5 в час). Критериями исключения при отборе в исследование были острый коронарный синдром, хроническая болезнь почек, патология щитовидной железы, клапанная патология сердца, хроническая сердечная недостаточность со сниженной сократимостью миокарда любой этиологии, хроническая обструктивная болезнь легких, а также любые острые инфекционные заболевания или хронические инфекционные заболевания в стадии обострения. Участники исследования до включения в исследование подписывали информированное согласие, одобренное локальным независимым этическим комитетом НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. „Новосибирск-Главный"» ОАО РЖД.

После подписания информированного согласия на этапе включения у каждого второго пациента исходная медикаментозная терапия дополнялась назначением пероральной формы препарата Мексидол® в дозе 250 мг 3 раза/сут на протяжении всего периода наблюдения. Пациенты, получавшие Мексидол® (31 человек), составили опытную группу. В контрольную группу вошли 34 пациента, которые получали аппаратную CPAP-терапию и исходную медикаментозную гипотензивную терапию без добавления Мексидола®.

Период наблюдения составил 3 мес (90 сут). Обе группы были сопоставимы по возрасту, ИМТ, тяжести СОАС и наличию сопутствующей патологии (*табл. 1*).

Для диагностирования СОАС всем пациентам проводилось до начала терапии полисомнографическое исследование с использованием системы Somte производства Compumedics (Австралия). Аппаратная CPAP-терапия проводилась с применением оборудования производства WEINEMANN (Германия) (аппарат авто-CPAP Somnobalance). Оценка эффективности коррекции обструктивных нарушений дыхания во сне осуществлялась при выгрузке отчетов из аппарата на этапе начала исследования и по окончании (на 91-е сутки) с учетом ИАГ на фоне CPAP-терапии. Всем участникам исследования дважды – в 1-е сутки после подписания информированного согласия и по истечении 3-месячного курса терапии – проводилось комплексное обследование с оценкой уровня ночной гипоксемии, суточного мониторирования АД, а также оценкой ряда показателей активности свободнорадикального окисления, уровня антиоксидантов в сыворотке крови, лептина, липидного профиля.

С целью оценки уровня ночной гипоксемии всем пациентам проводилась компьютерная

Таблица 1. Сравнение исходных значений оцениваемых показателей в опытной и контрольной группах

ИССЛЕДУЕМЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ	ГРУППА С ТЕРАПИЕЙ ПРЕПАРАТОМ МЕКСИДОЛ® (N=31)	КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА (N=35)	СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ РАЗЛИЧИЙ В ГРУППАХ, P
Возраст, лет	58,31±4,95	55,31±3,75	0,893
ИМТ (кг/м²)	34,13±2,31	34,11±2,26	0,979
ИАГ (в мин)	3,47±0,94	3,73±0,89	0,258
SPO_2ср. (%)	92,50±1,21	92,80±1,08	0,162
МДА (нмоль/мг)	23,27±1,51	23,70±1,35	0,227
Лептин (нг/мл)	13,46±2,48	14,19±1,64	0,171
Церулоплазмин (мкмоль/л)	1,95±0,17	1,91±0,16	0,358
АД сист. ср. ночное (мм рт.ст.)	105,3±0,14	104,7±0,15	0,116
Общий холестерин (ммоль/л)	5,68±0,87	5,83±0,52	0,417
Триглицериды (ммоль/л)	2,79±0,58	2,64±0,20	0,079
ЛПНП (ммоль/л)	4,24±0,53	4,27±0,42	0,989
ЛПВП (ммоль/л)	1,02±0,08	1,08±0,19	0,088

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ; SPO_2ср. – средняя ночная сатурация кислорода; МДА – малоновый диальдегид; АД – артериальное давление; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

пульсоксиметрия ночного сна в 1-е сутки после включения в исследование и по окончании терапии Мексидолом® (на 91-е сутки). Суточное мониторирование АД (СМАД) выполнялось с помощью диагностической системы HTV (Schiller AG, Швейцария), в ходе исследования оценивался уровень среднего ночного систолического АД (ср. ноч. сист. АД). Интенсивность перекисного окисления липидов оценивали по уровню вторичного молекулярного продукта – малонового диальдегида (МДА). Содержание МДА определялось стандартным методом, основанным на образовании окрашенного комплекса при взаимодействии МДА с тиобарбитуровой кислотой. Для оценки уровня антиоксидантов оценивался уровень церулоплазмина в сыворотке крови в соответствии с модифицированной методикой H.A. Ravin по С.В. Бестужевой и В.Г. Колбу, основанном на окислении р-фенилендиамина солянокислого при участии церулоплазмина. Уровень лептина устанавливали с помощью иммуноферментного метода на полуавтоматическом фотометре iMARK производства Biorad (США). Показатели липидного профиля (общий холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП) оценивались с помощью полного селективного биохимического анализатора Konelab производства Thermo Fisher Scientific (Финляндия). Для оценки жалоб пациентов, качества жизни и динамики клинических признаков СОАС оценивался уровень дневной сонливости и качество ночного сна. С этой целью использовались специальные стандартизованные опросники – анкета субъективной оценки качества ночного сна (Левин Я.Н., 2000) и шкала Эпворт.

Проверку выборочной совокупности на нормальность распределения осуществляли согласно критерию Колмогорова–Смирнова. Хотя большинство непрерывных параметров не подчинялось нормальному распределению, для характеристики с сравнения базовых параметров в группе Мексидола® и контрольной группе были использованы среднее (стандартное отклонение) и t-критерий Стьюдента, использование которых является предпочтительным даже в случае ненормального распределения. Статистические методы были выбраны с учетом их применения для малых выборок. Для сравнения изменений изучаемых параметров в группе Мексидола® и группе контроля использовался метод ANOVA для повторных измерений. Эффективность терапии Мексидолом® оценивалась с помощью параметра взаимодействия «терапия мексидолом × время (как фактор)». Бета-коэффициент для этого параметра указывает на среднее изменение до и после приема препарата по сравнению со стандартной терапией. Различия рассматривались как значимые при $p < 0,05$. Наличие и степень взаимосвязи между парами признаков оценивалась с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программного обеспечения «R», версия 3.3.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходно достоверных различий в исследуемых группах по оцениваемым признакам отмечено не было (см. табл. 1). При анализе динамики клинической картины заболевания, которая оценивалась по специальным опросникам, в группе пациентов, получающих Мексидол®, по сравнению с контрольной группой, было выявлено значимое уменьшение количества баллов по шкале Эпворт, характеризующей дневную сонливость и достоверное увеличение количества баллов, отражающих качество сна (*табл. 2*) (P=0,02 и P=0,0122 соответственно). Представленные в таблице данные следует интерпретировать следующим образом: например, β-коэффициент -1,44 для параметра «терапия Мексидолом® × время (как фактор)» указывает на то, что лечение этим препаратом было ассоциировано с уменьшением показателя шкалы Эпворт в среднем на 1,44 балла в динамике лечения по сравнению со средними изменениями в группе контроля.

По результатам проведенного дисперсионного анализа, в группе пациентов, получавших Мексидол®, также были выявлены достоверные отличия среднего изменения ряда лабораторных показателей относительно контрольной группы в динамике лечения: уровня церулоплазми-

Таблица 2. Сравнительный лонгитудинальный эффект взаимодействия «терапия Мексидолом® × время (как фактор)» на клинические параметры

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ	В-КОЭФФИЦИЕНТ (СО СТАНДАРТНОЙ ОШИБКОЙ)	ЧИСЛО P
Шкала Эпворт (оценка дневной сонливости в баллах)	-1,44±0,61	0,02
Анкета субъективной оценки качества ночного сна (оценка качества сна в баллах)	1,8±0,7	0,0122

Примечание: β-коэффициент указывает на среднее различие в изменении показателя между пациентами, принимавшими Мексидол®, и больными группы контроля.

Таблица 3. Сравнение исследуемых показателей в опытной и контрольной группах во второй временной точке (91-е сутки)

ИССЛЕДУЕМЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ	КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА (N=35)	ГРУППА С ТЕРАПИЕЙ МЕКСИДОЛОМ® (N=31)	СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ РАЗЛИЧИЙ В ГРУППАХ, P
ИАГ (в мин)	4,58±1,97	2,88±0,49	0,154
SPO_2ср. (%)	94,43±1,36	96,87±1,06	<0,001
МДА (нмоль/мг)	22,71±1,35	22,00±1,28	0,032
Лептин (нг/мл)	13,92±0,98	13,01±2,38	0,042
Церулоплазмин (мкмоль/л)	1,84±0,11	2,13±0,16	<0,001
АД сист. ср. ночное (мм рт.ст.)	101,7±0,19	102,3±0,29	0,213
Общий холестерин (ммоль/л)	5,81±0,60	5,18±0,58	<0,001
Триглицериды (ммоль/л)	2,33±0,44	2,21±0,34	0,251
ЛПНП (ммоль/л)	4,06±0,41	3,90±0,35	0,096
ЛПВП (ммоль/л)	1,33±0,20	1,54±0,18	<0,001

Примечания: ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ; SPO2ср. – средняя ночная сатурация кислорода; МДА – малоновый диальдегид; АД – артериальное давление; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Таблица 4. Корреляционные связи r средних изменений исследуемых параметров в группе с терапией Мексидолом® (n=31) со значением достоверности P

	ИАГ	SPO_2СР	МДА	ЛЕПТИН	ЦЕРУЛОПЛАЗМИН	ОБЩИЙ ХОЛЕСТЕРИН	ТРИГЛИЦЕРИДЫ	ЛПВП	ЛПНП
ИАГ	1,00	-0,10; P=0,838	0,03; P=0,010	-0,31; P=0,421	-0,17; P=0,171	0,22; P=0,345	0,07; P=0,599	-0,07; P=0,565	0,04; P=0.448
SPO_2ср	-0,10; P=0,838	1,00	-0,10; P=0,832	0,21; P=0,338	0,39*; P=0,001	-0,42; P=0,113	-0,53; P=0,248	0,52; P=0,245	-0,19; P=0,228
МДА	0,03; P=0.010	-0,10; P=0,832	1,00	-0,13; P=0,114	0,01; P=0,434	0,01; P=0,116	0,02; P=0,228	-0,11; P=0,346	0,03; P=0,128
Лептин	-0,31; P=0,421	0,21; P=0,338	-0,13; P=0,114	1,00	0,05; P=0,229	-0,27; P=0,243	-0,3; P=0,754	0,31; P=0,122	-0,06; P=0,764
Церуло-плазмин	-0,17; P=0,171	0,39*; P=0,001	0,01; P=0,434	0,05; P=0,229	1,00	-0,23; P=0,887	-0,14; P=0,423	0,52*; P=0,001	-0,23; P=0,228
Общий холестерин	0,22; P=0,345	-0,42; P=0,113	0,01; P=0,116	-0,27; P=0,243	-0,23; P=0,887	1,00	-0,14; P=0,241	-0,34; P=0,156	-0,16; P=0,439
Триглице-риды	0,07; P=0,599	-0,53; P=0,248	0,02; P=0,228	-0,3; P=0,754	-0,14; P=0,423	-0,14; P=0,241	1,00	-0,31; P=0,376	-0,01; P=0,267
ЛПВП	-0,07; P=0,565	0,52; P=0,245	-0,11; P=0,346	0,31; P=0,122	0,52*; P=0.001	-0,34; P=0,156	-0,31; P=0,376	1,00	-0,31; P=0,365
ЛПНП	0,04; P=0,448	-0,19; P=0,228	0,03; P=0,128	-0,06; P=0,764	-0,23; P=0,228	-0,16; P=0,439	-0,01; P=0,267	-0,31; P=0,365	1,00

Примечания: коэффициенты корреляции r с уровнем достоверности указаны на пересечении соответствующих строк и столбцов; * – достоверные корреляционные связи.

на, МДА, лептина, средней ночной сатурации (*табл. 3*). Кроме этого, были отмечены достоверные отличия между контрольной и опытной группами по динамике содержания общего холестерина и ЛПНП. Уровень среднего изменения антиоксиданта церулоплазмина на фоне терапии Мексидолом® был достоверно (P <0,05) выше по сравнению с контрольной группой, так же как и среднее изменение значений ночной сатурации (P <0,001). Напротив, средние изменения значений прооксидантной активности – уровень МДА, а также лептина – были достоверно (P <0,05) ниже к концу терапии Мексидолом®. Аналогичные достоверные различия отмечались и по уровню общего холестерина: в группе, применявшей Мексидол®, средние изменения этого показателя были достоверно ниже (P <0,001), тогда как уровень антиатерогенной фракции ЛПВП в группе Мексидола® был, напротив, достоверно ниже (P <0,001). При анализе значений уровня среднесистолического ночного давления в обеих группах достоверных различий обнаружено не было, как и при анализе уровня оставшихся показателей липидного профиля – уровня триглицеридов сыворотки крови и значений атерогенной фракции ЛПНП.

Далее был выполнен корреляционный анализ по методу Спирмена с целью выявления вероятных взаимосвязей динамики различных переменных (*табл. 4*).

По результатам анализа были выявлены положительные корреляционные связи умеренной силы между изменениями церулоплазмина и SPO_2ср. в опытной группе (r=0,39; P=0,0014), а также между изменением уровня церулоплазмина и динамикой ЛПВП (r=0,52; P=0,0001) (*рис. 1 и 2*). Достоверных корреляционных связей при сопоставлении других исследуемых лабораторных показателей выявлено не было.

Роль окислительного стресса вследствие дисбаланса про- и антиоксидантной систем в реализации осложнений СОАС описана во многих отечественных и зарубежных работах, и его значение не вызывает особых сомнений у большинства исследователей. Вместе с тем есть данные о стойких, долговременных изменениях в системе антиоксидантной защиты организма, находящегося в условиях продолжительной, иногда многолетней хронической гипоксии с постепенным истощением антиоксидантной защитной системы. Большинство этих данных относится к исследованию пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями, однако в последние годы появляются результаты исследований, указывающие на формирование дефицита отдельных звеньев антиоксидантной защиты и у пациентов с тяжелыми формами СОАС. Это вполне объяснимо, учитывая активацию механизма циклической гипоксии–реоксигенации, запускающего и постоянно поддерживающего оксидативный стресс у этих пациентов. Устранение аноэ во сне и хронической ночной гипоксемии на фоне эффективной аппаратной CPAP-терапии, несомненно, должно способствовать обрыву этой патогенетической цепочки. Однако логично предположить, что для восстановления годами нарушенной при СОАС работы антиоксидантной системы понадобится определенное время и дополнительные

Рис. 1. Корреляция изменений уровня церулоплазмина и средней ночной сатурации кислорода

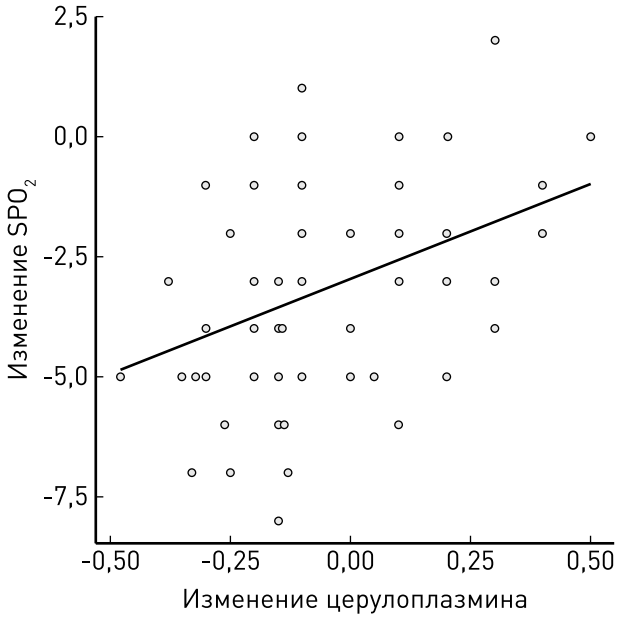
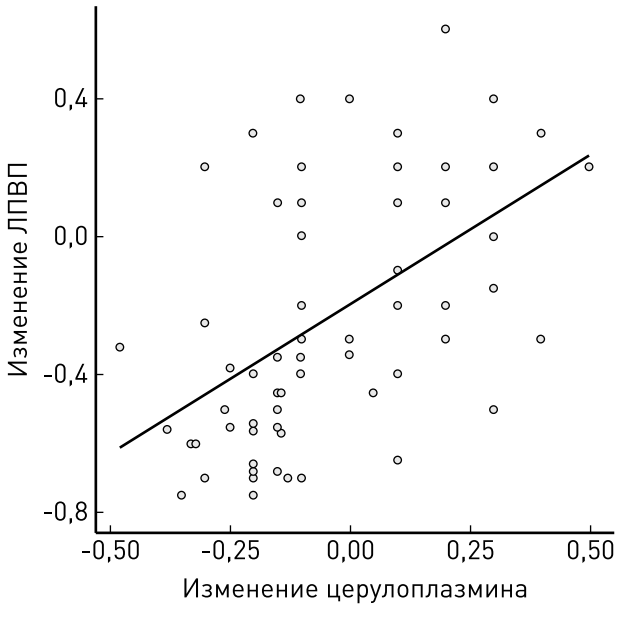


Рис. 2. Корреляция изменений уровня церулоплазмина и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)



мероприятия, направленные на ее восстановление, которые в конечном итоге могут способствовать более быстрой компенсации СОАС.

Относительно небольшие объемы включенных в исследование выборок требуют значительной осторожности в формулировке полученных выводов и, несомненно, должны быть подкреплены данными дополнительных, более крупных исследований. Вместе с тем уменьшение выраженности дневной сонливости и улучшение качества жизни у пациентов с СОАС, получающих терапию Мексидолом, может свидетельствовать о наступлении более быстрой клинической компенсации в этой группе пациентов на фоне дополнительной коррекции антиоксидантной системы. Данные, указывающие на увеличение уровня церулоплазмина, с одной стороны, и некоторое снижение концентрации МДА как продукта перекисного окисления липидов, с другой, согласуются с основным эффектом Мексидола® в качестве корректора антиоксидантной системы. Отмеченную тенденцию к уменьшению уровня холестерина и увеличению уровня антиатерогенной фракции ЛПВП при лечении Мексидолом® можно объяснить, вспомнив значение свободнорадикального окисления в атерогенной трансформации липидов. Эти эффекты могут быть интересны и полезны с позиции профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений СОАС, а именно прогрессирования атеросклероза, развития АГ, формирования легочной гипертензии, что требует проведения дополнительных исследований.

Сложнее объяснить возможные причины более высоких значений SPO_2ср. на фоне терапии Мексидолом®. В целом более высокий уровень SPO_2ср. может свидетельствовать о достижении лучшей компенсации синдрома обструктивных нарушений дыхания во сне при дополнительной коррекции антиоксидатной системы либо указывать на вмешательство во вторичные патогенетические механизмы СОАС, среди которых оксидативный стресс занимает одну из ведущих позиций. В пользу этой гипотезы свидетельствуют и наметившиеся корреляции повышения SPO_2ср. в опытной группе с положительной динамикой церулоплазмина, а также клиническим улучшением – уменьшением дневной сонливости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о важной роли оксидативного стресса в патогенезе СОАС и реализации его осложнений, в частности нарушений липидного обмена, что согласуется с данными других исследователей. Включение препарата Мексидол® в комплексное лечение пациентов с метаболическим синдромом, страдающих СОАС, по данным исследования, ассоциировано с клиническим улучшением у этих пациентов: уменьшением дневной сонливости, нормализацией сна, а также положительной динамикой уровня ряда биохимических показателей – увеличением уровня церулоплазмина и ЛПВП, снижением МДА, лептина и общего холестерина. Опираясь на результаты исследования, можно сделать выводы о перспективности включения препарата Мексидол® в комплексное лечение пациентов с СОАС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бестужева С.В., Колб В.Г., Камышников В.С. Определение активности церулоплазмина в сыворотке крови модифицированным методом: справочник по клинической химии. Минск, 1982. № 1. С. 290–292.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. Ю.А. Данилова под ред. Н.Е. Бузикашвили, Д.В. Самойлова. М.: ИД «Практика», 1999. С. 459.
3. Левин Я.Н. Нарушения сна. Справочник по диагностике и лечению пожилых. Под. ред. Л.И. Дворецкого, Л.Б. Лазебника. М., 2000. С. 182–212.
4. Луцкий М.А., Назаренко Е.А., Разинкин К.А. Применение отечественного антиоксиданта – препарата Мексидол в комплексном лечении ишемического инсульта. РМЖ. 2008. № 12. С. 1661.
5. Панков Ю.А. Лептин-пептидный гормон адипоцитов. Биоорганическая химия. 1996. Т. 22. № 3. С. 228–233.
6. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. Журнал неврологии и психиатрии им. С.К. Корсакова. 2006. № 18. С. 52–59.
7. Стальная И.Д., Горишвили Т.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. С. 66–68.
8. Alzoghaibi M.A., Bahammam A.S. The effect of one night of continuous positive airway pressure therapy on oxidative stress and antioxidant defense in hypertensive patients with severe obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 2012 Jun; 16(2): 499–504.

9. Agrawal A. Increased oxidative stress and depleted antioxidant capacity in chronic obstructive pulmonary disease: searching for applications. Lung India. 2017 Jul-Aug; 34(4): 309–10.
10. Baldwin C.M., Bootzin R.R., Schwenke D.C., Quan S.F. Antioxidant nutrient intake and supplements as potential moderators of cognitive decline and cardiovascular disease in obstructive sleep apnea Sleep Med Rev. 2005 Dec; 9(6): 459–76.
11. Bray G.A. Pathophysiology of obesity. Am. J. Clin. Nutr. 1992; 55: 488–94.
12. Ware J.C., McBrayer R.H., Scott J.A. Influence of sex and age on duration and frequency of sleep apnea events. SLEEP. 2000; 23(2): 165–70.
13. Chin K., Shimizu K., Nakamura T. et al. Changes in intraabdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. Circulation. 1999; 100: 706–12.
14. Coleman R.M., Miles L.E., Guilleminault C.C. et al. Sleep-wake disorders in the elderly: a polysomnographic analysis. J. Am. Geriart. Soc. 1981; 29: 289–96.
15. Ip M., Lam K.S.L., Chung-man Ho et al. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. Chest. 2000; 118: 580–86.
16. Jin G., Wang W., Kang J. et al. Study of serum leptin level in patients with obstructive sleep apnea. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2002 Apr; 25(4): 204–06.
17. Lydersen S. Statistical review: frequently given comments. Annals of the rheumatic diseases. 2015; 74: 323–25.
18. Malhotra A., White D.P. Obstructive sleep apnea. Lancet. 2002; 360: 237–45.
19. Kaneko Y., Floras J.S., Usui K. et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. N Engl J Med. 2003; 348: 1233–41.
20. Passali D., Corallo G., Yaremchuk S. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnoe syndrome. Acta otorhinolaryngologica italica 2015; 35: 420–25.
21. Philips B.G., Kato M., Narkiewicz K. et al. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. Am J Physiol Heart Care Physiol. 2000; 279: 234–37.
22. Rosenov F., McCarthy V., Caruso C. Sleep apnea in endocrine diseases. J. Sleep Res. 1998; 7: 3–11.
23. Sanner B.M., Kollhosser P., Buechner N. et al. Influence of treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnea. Eur Respir J. 2004 Apr; 23(4): 601–04.
24. Sforza E., Roche F. Chronic intermittent hypoxia and obstructive sleep apnea: an experimental and clinical approach. Hypoxia. 2016; 4: 99–108.
25. Shamsuzzaman A.S., Gersh B.J., Somers V.K. Obstructive sleep apnea. Implications for cardiac and vascular disease. JAMA. 2003 October 8; 290(14): 1906–14.
26. Shimabukuro M., Koyama K., Chen G. et al. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. Proc Natl Acad Sci USA. 1997; 94: 4637–41.
27. Vgontzas A.N., Tan T.L., Bixler E.O. et al. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. Arch Intern Med. 1994; 154: 1705–11.

ISBN 978-5-9064441-0-3

УДК 615.3225.3
ББК 52.817.13
М46

РНМОТ

МЕКСИДОЛ В КЛИНИКЕ И ЭКСПЕРИМЕНТЕ

По материалам III научно-практической олимпиады «Мексидол: 20 лет в клинической практике»

Ведущий научный редактор
В.С.Задионченко,
д.м.н., проф., член Президиума РНМОТ

Над выпуском работали:
Светлана Абрамова – выпускающий редактор
Никита Поляков – научный редактор
Александр Ларин – дизайн-макет
Надежда Борлакова, Марина Григорьева – верстка
Людмила Базылевич – корректор

ООО «БИОНИКА МЕДИА»
117485, Москва, ул. Обручева, д. 30/1 стр. 2
www.bionika-media.ru
Председатель Совета директоров – Ирина Красивская
Генеральный директор – Николай Елисеев

bionika media

Формат 60Х90 1/8. Усл. печ. л. .....
Отпечатано в ООО «Борус-Принт»
300041, г. Тула, ул. Сойфера, д. 6
Тираж .....
Дата выхода – .....