

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА “МЕКСИДОЛ” В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОЗИРУЮЩЕ-ОККЛЮЗИРУЮЩИМ ПОРАЖЕНИЕМ МАГИСТРАЛЬНЫХ БРАХИЦЕФАЛЬНЫХ СОСУДОВ

С.Н.Янишевский

*Кафедра нервных болезней (начальник — чл.-кор. РАМН докт. мед. наук М.М.Оди-  
нак) Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург*

---

Представлены данные о применении препарата “Мексидол” при лечении пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения на фоне стеноокклюзирующего поражения магистральных артерий головы. Изучали динамику изменений неврологических симптомов и синдромов на фоне комплексной терапии с применением препарата “Мексидол”. Выявлены ранняя нормализация координаторных функций и преодоление астенического синдрома. Описаны закономерности восстановления цереброваскулярной реактивности при использовании данного препарата. Показана зависимость выраженности краниалгического синдрома от степени дисциркуляции в венах головного мозга и нормализация этих признаков на фоне лечения мексидолом.

---

**Ключевые слова:** *хроническая недостаточность мозгового кровообращения, стеноз, краниалгический синдром, цереброваскулярная реактивность, мексидол*

Наиболее частой причиной прогрессирующей гипоксии и ишемии головного мозга является атеросклероз с прогрессирующим стенозом и окклюзией магистральных артерий головы. Компенсируются нарушения или разовьется ишемическое повреждение — во многом зависит от состояния резерва цереброваскулярной реактивности, значительно сокращающегося в условиях хронической недостаточности кровообращения.

Многие медикаментозные средства применяются при лечении больных с хроническими нарушениями мозгового кровообращения. Назначение большого количества препаратов одному пациенту нежелательно: обычно больные средней и старшей возрастной группы имеют сопутствующую патологию, при которой нельзя использовать ряд лекарственных средств или требуется медикаментозная коррекция. По этой причине терапия должна быть тщательно продумана и выбрано наиболее эффективное средство.

Основным действием антигипоксантов должна являться активация анаэробной продукции

макроэргов на фоне дефицита кислорода [5]. В последнее время особое внимание уделяется использованию субстратного антигипоксанта — солей янтарной кислоты, под влиянием которых значительно уменьшается или полностью компенсируется постгипоксический метаболический ацидоз разного происхождения [1]. Такой эффект связывают прежде всего с энергоположительным воздействием сукцината [2]: увеличивается синтез АТФ, тормозится гликолиз и усиливается глюконеогенез. Сукцинат является стимулятором синтеза восстановительных факторов в клетке. Выявлен феномен быстрого окисления сукцината в клеточной цитоплазме при участии фермента СДГ, который получил название “монополизация сукцинатом дыхательной цепи окисления”, характеризующийся быстрым восстановлением пула динуклеотидов [3]. Биологическое значение этого явления заключается в быстром ресинтезе клетками АТФ и повышении их антиоксидантной активности. Преимущество сукцината в скорости окисления над

другими субстратами клеточного дыхания наиболее выражены в условиях тканевой гипоксии, когда NAD-зависимый транспорт электронов в дыхательной цепи тормозится, а активность СДГ и продукция эндогенного сукцината возрастают. Так, в нервной ткани функционирует так называемый  $\gamma$ -аминобутиратный шунт (цикл Робертса), в ходе которого сукцинат образуется из  $\gamma$ -аминомасляной кислоты. Таким образом, экзогенный сукцинат должен положительно влиять на энергетические процессы в клетке, стабилизировать структуру и функциональную активность митохондрий, обеспечивать энергоемкий синтез белков [1].

Целью исследования являлось изучение динамики состояния пациентов со стенозирующе-окклюзирующими поражениями магистральных артерий головы на фоне применения антигипоксанта — оксиметилэтилпиридина сукцината (“Мексидол”).

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Были обследованы 142 пациента 48-80 лет с клиническими проявлениями ишемии головного мозга на фоне стеноза магистральных артерий.

Критериями включения в исследование являлись клинический диагноз “дисциркуляторная энцефалопатия” и наличие стеноза хотя бы одной магистральной артерии головы и шеи. Из исследования исключали пациентов с повторными инсультами, с афатическими расстройствами, затрудняющими проведение исследований когнитивных функций, с выраженной артериальной гипертензией, плохо корригирующейся гипотензивной терапией, с наличием деменции несосудистого генеза (<7 по шкале Хачинского), а также с тяжелой сопутствующей патологией в стадии декомпенсации.

В 1-ю группу вошли 72 больных 48-78 лет (средний возраст —  $63.40 \pm 8.14$  года, 41 женщина и 31 мужчина), получавшие дополнительно к основной терапии препарат “Мексидол” (в течение первой недели — внутривенно по 200 мг/сут, затем по 500 мг/сут внутрь в течение 7 нед). Вторую группу составили 70 пациентов 48-80 лет (средний возраст —  $62.00 \pm 10.44$  года, 43 женщины и 27 мужчин), получавшие обычное лечение.

В качестве основных “конечных точек” исследования были выбраны переносимость препарата (диспептические расстройства, изменение артериального давления, ортостатические реакции, нарушения сердечного ритма), сокращение жалоб и неврологической симптоматики,

степень функциональной независимости по шкале Ранкина, улучшение когнитивных функций (по минимальной шкале оценки когнитивных способностей и психического состояния — MMSE), выраженность депрессивных расстройств (по шкале Гамильтона).

Оценку изменений показателей церебрального кровотока проводили с помощью ультразвуковой доплерографии сосудов шеи и головного мозга (“Сономед-325”) в 1-2-е сутки (при поступлении), через 2 и 6 нед после начала терапии.

Степень и топографию стеноза определяли при помощи дуплексного сканирования магистральных артерий головы и шеи на ультразвуковых аппаратах “Sonoline Elegra” (“Siemens”) и “Сономед-425”. По данным дуплексного сканирования, степень стеноза составляла 50-70%. Односторонний стеноз в системе каротидных артерий диагностировался в 60% случаев, в вертебрально-базилярном бассейне — в 18% случаев, у остальных пациентов отмечалась заинтересованность обоих бассейнов. У большинства пациентов (87%) наблюдалось медленно прогрессирующее развитие заболевания в течение нескольких лет, 13% пациентов испытывали транзиторные ишемические атаки в 3-месячный период до включения в исследование, а у 10% пациентов при нейровизуализации обнаруживались очаги ишемического повреждения головного мозга, неизвестные пациентам (“немые” инсульты).

Всем пациентам проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, изображения получали в T1 и T2 режимах. Части пациентам при необходимости проводилась магнитно-резонансная ангиография на МРТ-аппарате “Siemens” с напряженностью магнитного поля 1.5 Тл. При МРТ головного мозга у всех обследованных выявлялись признаки энцефалопатии сосудистого генеза с множественными, преимущественно субкортикальными и перивентрикулярными, очагами ишемии.

Клиническое обследование предполагало неврологический осмотр и анализ жалоб. При осмотре объем движений и силу оценивали с помощью шкалы BMRC [6]. Для определения выраженности снижения когнитивного уровня у больных использовалась психометрическая шкала MMSE [7]. Степень независимости от окружающих оценивали с помощью модифицированной шкалы Ранкина [9]. Для оценки возможной депрессии применяли шкалу Гамильтона [8]. Степень удовлетворенности своим состоянием оценивали по шкале EQ-5D (определялась по 5 показателям: боль, дискомфорт, самообслу-

живание, повседневная деятельность, физическая активность — от 0 до 2 баллов) и по 100-балльной визуальной шкале самооценки. Клинически состояние пациентов оценивалось при поступлении, через 1 мес и через 2 мес после начала терапии.

Статистическую обработку данных проводили с помощью непараметрических методов (критерии Манна—Уитни, Уилкоксона, Зигеля—Тьюки) [4]. Длительность катмнеза составила 1.0-1.5 года.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Большинство пациентов при поступлении предъявляли жалобы на головные боли, шумы, головокружение, быструю утомляемость. У 82% больных отмечалась значительная метеочувствительность, были зарегистрированы разные варианты астенических расстройств, сопровождавшиеся нарушениями в когнитивной и эмоционально-волевой сферах. На фоне лечения мексидолом количество жалоб значительно сократилось (таблица). В большей степени сокращались проявления, связанные с недостаточностью кровообращения в вертебрально-базилярном бассейне (шум в ушах, головокружение, шаткость при ходьбе), а также головная боль, которую можно считать симптомом хронической гипоксии. Достоверно число пациентов с головной болью в группе получавших мексидол снижалось через 1 мес лечения, и эта тенденция сохранялась. Положительная динамика наблюдалась и со стороны вегетативной системы: пациенты меньше зависели от изменений, происходящих в атмосфере,

а сохранившиеся реакции протекали с меньшей интенсивностью. В сфере когнитивных и эмоционально-аффективных расстройств наблюдались снижение уровня раздражительности и повышение работоспособности. Способность концентрировать внимание и улучшение памяти достоверно проявлялись к концу терапии и были сильнее выражены у пациентов, получавших мексидол. Максимальные положительные изменения наблюдались у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I стадии или с “немыми” инсультами в анамнезе. Изменения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией были менее значимыми.

При анализе динамики неврологических симптомов достоверной динамики за период лечения получено не было. К концу 2-го месяца лечения наметилась тенденция к снижению мышечного тонуса и уменьшению выраженности пирамидной недостаточности. Мышечная сила увеличивалась: до начала лечения индекс мышечной силы у пациентов 1-й группы составлял  $4.24 \pm 0.17$ , через 1 мес терапии —  $4.56 \pm 0.21$ , а через 2 мес —  $4.63 \pm 0.19$ . В группе пациентов, принимавших мексидол, до начала лечения легкая зависимость от окружающих наблюдалась в 56%, а умеренная — в 14% случаев, через 2 мес эти показатели составили 44 и 12% соответственно. Аналогичные изменения наблюдались и во 2-й группе пациентов.

Значительно сократилось число пациентов, предъявлявших жалобы на подавленное настроение и апатию. Уровень депрессии у пациентов 1-й группы по шкале Гамильтона с  $13.12 \pm 3.90$  снизился через 1 мес лечения до  $10.61 \pm 3.52$ , а

Динамика жалоб пациентов, получавших мексидол (% от общего количества пациентов)

Жалобы	Исходно		Через 1 мес		Через 2 мес	
	контроль	мексидол	контроль	мексидол	контроль	мексидол
Головная боль	100	100	82.56	79.58*	68.31*	60.56*
Головокружение	76.54	79.58	71.83	69.01	47.18	24.65*
Пошатывание при ходьбе	70.22	68.31	69.01	58.45	54.93	47.18*
Снижение слуха	47.18	45.77	47.18	44.37	45.77	30.28
Шум в голове	76.44	78.87	76.44	71.83	69.01	61.27
Утомляемость	100	98.59	89.44	88.03	67.61	59.86*
Раздражительность	91.12	87.32	89.44	69.01	67.61	61.27
Эмоциональная лабильность	89.44	89.44	76.44	79.58	66.2	66.2
Метеочувствительность	94.56	98.59	91.12	94.37	67.61	53.52*
Снижение внимания	92.18	95.07	76.44	78.87	71.83	67.61*
Снижение памяти	98.59	100	93.44	91.55	67.61	61.27*
Нарушение сна	45.77	54.93	41.32	45.77	39.88	40.85

Примечание. \* $p < 0.01$  по сравнению с исходным.

через 2 мес — до  $8.56 \pm 2.60$ . Первоначально доля больных с высокими значениями индекса ( $>14$ ) составляла 50%, у 32% наблюдалась умеренная депрессия (14-17), у 18% — выраженная (18-25). Через 1 мес терапии доля пациентов с высокими значениями индекса сократилась до 28%, а к окончанию срока лечения — до 6% ( $p < 0.01$ ; рис. 1). Во 2-й группе доля пациентов с высокими значениями индекса Гамильтона к окончанию срока лечения составляла 12%.

При поступлении начальное и легкое снижение когнитивных функций наблюдалось у 56% больных в 1-й группе (общая сумма баллов составляла  $>16$ ), через 2 мес терапии — 82% (за счет снижения доли пациентов с выраженными мнестическими расстройствами). Наблюдалась тенденция к увеличению суммарного балла: с  $24.20 \pm 1.36$  (исходный уровень) до  $25.30 \pm 1.14$  через 1 мес и  $27.00 \pm 1.23$  через 2 мес терапии. Суммарный балл пациентов 2-й группы также повышался и к концу лечения составил  $26.00 \pm 1.56$ . Определение характера когнитивных расстройств по шкале Хачинского подтвердило их сосудистый генез (средний балл —  $8.60 \pm 1.46$ ) [10].

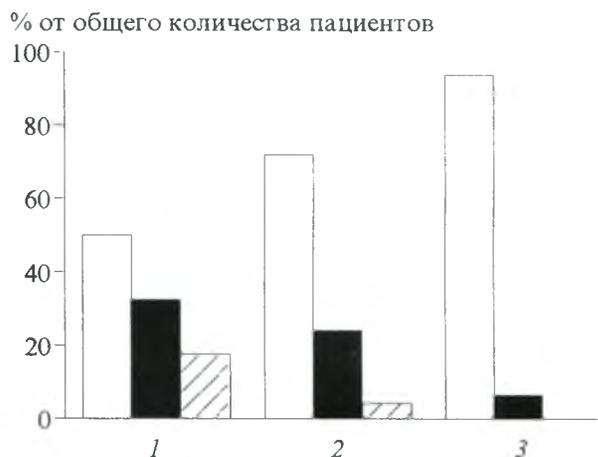
У больных 1-й группы наблюдалось увеличение показателя по шкале EQ-5D (с  $72.00 \pm 4.32$  балла при поступлении до  $78.00 \pm 3.96$  через 1 мес и  $84.00 \pm 2.54$  в конце лечения,  $p < 0.01$ ). Достоверных различий в увеличении суммарного балла у пациентов 2-й группы по сравнению с исходным уровнем выявлено не было.

У всех обследованных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения при поступлении отмечалось увеличение индекса Пурселя (RI) до  $0.61 \pm 0.09$ , что свидетельствовало о повышении периферического сопротивления. Линейная скорость кровотока в средней мозговой артерии была достоверно снижена до  $43.5 \pm 7.9$  см/с. Диапазон цереброваскулярной реактивности при поступлении был сужен преимущественно за счет ослабления реакции на гиперкапнию. У пациентов с перенесенными инсультами и выраженным стенотическим процессом одной из каротидных артерий наибольшее снижение реактивности зарегистрировано на стороне пораженного бассейна. При повторном проведении доплерографии головы через 1 мес лечения у больных, получавших мексидол, выявлено недостоверное увеличение линейной скорости кровообращения в средних мозговых артериях. Нормализации значения индекса периферического сопротивления не зарегистрировано. По окончании лечения RI снижался ( $0.55 \pm 0.06$ ), а при наличии у больного ишемического инсульта в анамнезе имелась лишь тен-

денция к уменьшению этого показателя ( $0.59$ ), что, по-видимому, связано с более сильным атеросклеротически-гипертоническим поражением артерий головного мозга и сформировавшимися в его ткани дегенеративными изменениями.

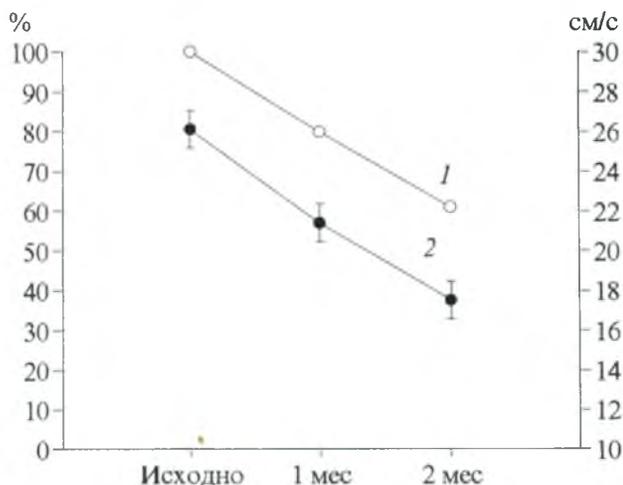
Положительная динамика индекса цереброваскулярной реактивности выявлена во всех группах больных. Однако у пациентов 1-й группы (преимущественные нарушения в вертебрально-базиллярном бассейне) увеличение данного показателя оказалось наиболее выраженным и достоверно значимым (с 58% при поступлении до 74% при повторной доплерографии,  $p < 0.05$ ). Меньший эффект обнаружен у пациентов со стенозом внутренней сонной артерии. Общая тенденция изменения парадоксальной реакции на гиперкапнию на обычную положительную наблюдалась в основном у пациентов с интракраниальными стенозами. Степень стеноза артерий за время наблюдения не уменьшилась. Более чем у 70% пациентов были обнаружены признаки венозной дисциркуляции во внутрочерепных венах и дилатация яремных вен или позвоночных венозных сплетений. Линейная скорость кровотока в венах мозга достигала 40 см/с (средняя —  $26.12 \pm 5.26$  см/с). После проведенного лечения скоростные показатели заметно сократились и составили  $17.80 \pm 3.18$  см/с, что коррелировало с уменьшением краниалгий ( $p < 0.01$ ; рис. 2).

При внутривенном болюсном введении мексидола пациенты иногда предъявляли жалобы на ощущение жара в лице, поэтому в дальнейшем мексидол вводили внутривенно капельно



**Рис. 1.** Динамика изменения индекса Гамильтона на фоне лечения мексидолом.

1 — исходные показатели, 2 — через 1 мес, 3 — через 2 мес. Светлые столбики — индекс Гамильтона  $<14$ , темные — индекс Гамильтона 14-17, заштрихованные — индекс Гамильтона  $>17$ .



**Рис. 2.** Соотношение доли краниалгий и степени венозной дисциркуляции.

1 — доля пациентов с головной болью, 2 — линейная скорость кровотока в венах

в 100 мл физиологического раствора. Других неприятных реакций на фоне применения данного препарата отмечено не было. При мониторинге биохимических показателей крови значимых изменений не обнаружено.

При гипоксически-ишемическом состоянии головного мозга наблюдаются разные клинические проявления и отмечаются полиморфные жалобы пациентов и снижение их когнитивных возможностей. В этом случае требуется с помощью медикаментозных средств нормализовать и перестроить клеточный метаболизм, одной из главных составляющих которого является дыхательная цепь. Многие препараты, применяемые для лечения хронической гипоксии головного мозга, выполняют узкие локальные функции: обеспечивают лучший транспорт (антиагреганты, антикоагулянты), трофотропную функцию (медиаторные препараты), поддерживают гематоэнцефалический барьер (прямые антикоагулянты). Есть препараты со сложным и многогранным, но плохо контролируемым механизмом действия. Однако, кроме транспортной и трофической функций, необходимо нормализовать и энергетическую, особенно в условиях дефицита макроэргов на фоне нарастающего анаэробного гликолиза при гипоксии. Средствами, биохимический механизм которых направлен на сдвиг пары «лактат—пируват» в сторону большего накопления пирувата, используемого в цикле Кребса, являются соли янтарной кислоты. Двухмесячная терапия мексидолом привела к уменьшению клинических проявлений церебро-

васкулярной недостаточности. На фоне комплексного лечения с использованием этого препарата происходит сокращение жалоб пациентов, связанных прежде всего с астеническим состоянием (повышенная утомляемость, головная боль, раздражительность, эмоциональная лабильность). Достаточно быстро снималась динамическая симптоматика, связанная с недостаточностью кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне, требующая достаточного окислительного фосфорилирования, улучшились когнитивные функции, уровень тревожности и депрессии значительно снизился. Инструментально было подтверждено восстановление функций регуляторных систем. Дополнительное сокращение признаков венозной дисциркуляции и, соответственно, снижение доли краниалгий свидетельствуют об эффективности мексидола.

Таким образом, препарат «Мексидол» целесообразно назначать пациентам с хронической недостаточностью мозгового кровообращения на фоне стеноокклюзирующего поражения магистральных артерий головы в составе комплексной терапии. Лечение мексидолом должно продолжаться не менее 2 мес, возможны повторные терапевтические курсы. Препарат следует вводить внутривенно капельно с небольшим (~100 мл) объемом физиологического раствора.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Ивницкий Ю.Ю.* Янтарная кислота в системе метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма. СПб., 1998.
2. *Костюченко А.Л., Семиголовский Н.Ю.* // Современные тенденции в анестезиологии и реаниматологии. Л., 1986. С. 52-57.
3. *Костюченко А.Л., Семиголовский Н.Ю.* Современные реальности клинического применения антигипоксантов. СПб., 2002.
4. *Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием «Excel». Киев, 2000.
5. *Маевский Е.И., Гришина Е.В., Окон М.С. и др.* // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. М., 1989. С. 80-82.
6. *Florence J., Pandya S., King W.M. et al.* // Phys. Ther. 1992. Vol. 72, N 2. P. 115-122.
7. *Folstein M., Folstein S., McHugh P.* // J. Psychiatr. Res. 1975. Vol. 12. P. 189-198.
8. *Hamilton M.* // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 1960. Vol. 23. P. 56-62.
9. *Rankin J.* // Scottish Med. J. 1957. Vol. 2. P. 200-213.
10. *Hachinski V., Iliff L., Zilka E. et al.* // Arch. Neurol. 1975. Vol. 32. P. 207-210.