

doi: 10.17116/jnevro201511561?-

Нейропротективная терапия хронической ишемии головного мозга в амбулаторных условиях

С.В. БЕРЕЖНАЯ^{1*}, Э.З. ЯКУПОВ²¹ГАУЗ «Городская поликлиника №6», Казань; ²Казанский государственный медицинский университет, Казань

The neuroprotective therapy of outpatient treatment of chronic cerebral ischemia

S.V. BEREZHNYAYA, E.Z. YAKUPOV

Kazan, Municipal health care «City hospital №6»; Kazan State Medical University

Цель исследования — проведение дифференцированного анализа эффективности комбинированного лечения препаратами различной модальности (мексидол, эскузан, галидор) у пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) I, II и III стадий в амбулаторных условиях. **Материал и методы.** В исследование включены 50 пациентов с диагнозом хроническая ишемия головного мозга I—III стадии атеросклеротического, гипертонического и смешанного генеза (I стадия — 20 больных, II стадия — 20 больных, III стадия — 10 больных). На фоне базисной терапии пациенты получали три курса комбинированной терапии препаратами мексидол, галидор, эскузан в течение 6 нед с интервалом между курсами 3 мес. После каждого курса оценивались динамика субъективных жалоб пациентов и объективных клинических проявлений. **Результаты и заключение.** На основании данных клинико-неврологического обследования показана терапевтическая эффективность длительного комплексного лечения неоднократными курсами антиоксидантов. Применение мексидола в сочетании с эскузаном и галидором способствовало улучшению когнитивных, адаптационных, двигательных функций пациентов при ХИМ I и II стадий. С целью повышения эффективности лечения у пациентов с ХИМ III стадии нейропротективное действие используемых лекарственных средств целесообразно дополнить препаратами, улучшающими когнитивные функции.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, мексидол, комбинированная терапия.

Objective. To perform a differential analysis of the efficacy of combination therapy by the drugs with different modalities (mexidol, aescusan, halidorum) in outpatients with chronic cerebral ischemia (CCI), stages I—III. **Material and methods.** A study included 50 patients with CCI of atherosclerotic, hypertensive and mixed genesis (stage I — 20, stage II — 20, stage III — 10 patients). In addition to somatic therapy, patients received three courses of mexidol, halidorum and aescusan combination therapy during 6 weeks with a 3 month interval between the courses. The changes in subjective complaints and objective clinical manifestations were evaluated after each course. **Results and conclusion.** The therapeutic efficacy after durable complex therapy by repeated courses of antioxidants is supported by the results of clinical and neurological examinations. Mexidol in the combination with aescusan and halidorum contributed to the improvement of cognitive, adaptive, motor functions of the patients with CCI, stages I and II. To increase treatment efficacy in patients with CCI, stage III, we recommend to use the drugs that improve cognitive functions of the patients.

Keywords: chronic cerebral ischemia, mexidol, combination therapy.

Данные о распространенности хронической ишемии мозга (ХИМ) среди населения указывают на возрастающую распространенность этой патологии, что связано со старением населения планеты и увеличением количества факторов риска: артериальной гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета, дислипидемии и др. [1, 2]. Высокий процент инвалидизации больных с хронической сосудистой патологией головного мозга определяет социальную и медицинскую значимость разработки новых эффективных подходов к терапии и профилактике этого заболевания. Значительную долю среди пациентов на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи составляют больные с ХИМ. По данным некоторых авторов [3—5], среди основных этиологических факторов ХИМ особо выделяются атеросклероз, артериальная гипертензия, а также их сочетания. Поэтому при диагности-

ке и лечении необходимо учитывать причинно-следственную связь между неврологической симптоматикой и заболеваниями сердечно-сосудистой системы, доказанную анамнестическими, клиническими и лабораторными методами исследований. При лечении ХИМ одним из перспективных направлений является обязательное использование нейропротекции. Представителем современных высокоэффективных антиоксидантных препаратов, обладающих выраженными антигипоксантами свойствами, и в то же время обеспечивающих ноотропное и анксиолитическое действие, является мексидол. Улучшая энергетический обмен клетки, мексидол значительно активизирует энергосинтетические функции митохондрий, обуславливает повышение интенсивности синаптической передачи, улучшает электротранспортную функцию нейтронов, ингибирует скорость перекисного окисления ли-

пидов, что приводит к уменьшению содержания свободных радикалов, повышению активности антиоксидантных ферментов [6, 7]. В литературе имеется достаточное число исследований, указывающих на целесообразность его использования [8—10] при ишемии головного мозга. Однако специфика использования данного препарата на различных стадиях развития ХИМ отражена недостаточно полно.

Кроме того, в литературе, посвященной лечению ХИМ, имеются данные о положительном действии препаратов галидор и эскузан. Галидор, обладающий достаточно выраженным вазодилатирующим эффектом, имеет многонаправленный механизм действия, обусловленный блокадой фосфодиэстеразы, антисеротониновой активностью, кальциевым антагонизмом. Он тормозит агрегацию и адгезию тромбоцитов и эритроцитов, уменьшает вязкость крови [11]. Эскузан в свою очередь оказывает веноотонизирующее, капилляропротективное, противовоспалительное действие, уменьшает проявления венозного застоя, что положительно сказывается на состоянии просвета сосудов и венозных клапанов [12]. Возможно, их позитивное действие связано с существенным влиянием на венозный компонент ХИМ, часто встречающийся в структуре этой патологии.

Основная цель данного исследования состояла в проведении дифференцированного анализа эффективности комбинированного лечения препаратами различной модальности (мексидол, эскузан, галидор) у пациентов с ХИМ I, II и III стадий.

Материал и методы

Для проведения исследования в процессе амбулаторного лечения были подобраны однородные группы пациентов и проведено комплексное лечение несколькими курсами терапии. В исследование были включены 50 пациентов с ХИМ I—III стадий. Деление на группы осуществлялось в соответствии с общепринятыми критериями оценки степени выраженности ХИМ и особенностей клинической картины [13, 14]. С ХИМ I стадии были включены 20 больных, II стадии — 20 больных, III стадии — 10 больных. Наличие данной патологии было подтверждено проведением нейровизуализационных и нейрофизиологических исследований (магнитно-резонансная томография — МРТ головного мозга, транскраниальная доплерография — ТКДГ, экстракраниальное дуплексное сканирование — ЭКДС). Всем больным были проведены биохимические исследования крови (коагулограмма, холестерин, сахар в крови). По данным МРТ головного мозга начальные проявления атрофии в зонах смежного кровообращения с единичными мелкими очагами изменений плотности выявлены у 10 пациентов с ХИМ I стадии, у 9 человек — с ХИМ II стадии. Сочетание признаков атрофии с единичными очаговыми изменениями сосудистого генеза обнаружены у 1 больного с ХИМ I стадии, у 11 человек — с ХИМ II стадии, у 3 человек — с ХИМ III стадии. Сочетание выраженных проявлений атрофии с множественными дистрофическими очагами и лакунарными инфарктами выявлено у 7 пациентов с ХИМ III стадии.

Критериями исключения явились декомпенсированные заболевания сердца, легких и других внутренних органов, новообразования, психические нарушения, инток-

сикации различного генеза, гиперчувствительность к исследуемым препаратам, гемодинамически значимый декомпенсированный стеноз внутренней сонной артерии (по результатам ТКДГ, ЭКДС), требующий проведения ангиохирургических методов.

Средний возраст пациентов составил $65,3 \pm 8,1$ года. Этиологическими факторами у больных были артериальная гипертония (у 36% больных), атеросклероз (у 22%), у остальных обследуемых отмечалось сочетание этих факторов. У всех пациентов имело место затруднение венозного оттока из полости черепа, подтвержденное нейрофизиологическим обследованием (ЭКДС, ТКДГ). Пациентам проводилась базовая терапия антиагрегантами, коррекция артериального давления. С целью улучшения церебрального метаболизма назначался мексидол. С реопротективной, вазоактивной целью назначался галидор. С целью воздействия на затруднение венозного оттока из полости черепа назначался эскузан. Пациенты получили комбинированную терапию препаратами мексидол (125 мг 3 раза в день) внутрь, галидор (300 мг в сутки) внутрь, эскузан (15 капель 2 раза в день) внутрь 3-кратными курсами в течение 6 нед с интервалом между курсами 3 мес.

Для суждения об эффективности лечения оценивались субъективные жалобы пациентов с ХИМ I—III стадий после каждого курса лечения, а также когнитивные и двигательные функции при помощи модифицированного опросника Когана, краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) [15, 16]. Адаптационный профиль больных с ХИМ определялся по психоэмоциональному состоянию (госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS) [8, 15]. При рассмотрении динамики субъективных жалоб выраженность клинических симптомов оценивалась по 4-балльной шкале (1 балл — отсутствие жалоб; 2 — легкая степень; 3 — средняя; 4 — значительная степень выраженности) и характеризовалась величиной среднего балла по группе. Выраженность объективных клинических симптомов определялась с помощью 5-балльной рейтинговой шкалы (0 — симптом отсутствует, 1 — легкие проявления, 2 — умеренные, 3 — значительные, 4 — грубые проявления). После завершения лечения вновь проводились ТКДГ, ЭКДС, анализировались биохимические показатели крови (коагулограмма, холестерин, сахар в крови).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи программных пакетов Microsoft Excel XP. Вычисляли среднее арифметическое значение, среднеквадратичное отклонение от среднего арифметического значения для данной выборки; достоверность различий между средними значениями выборки до и после лечения определяли по непараметрическому критерию Вилкоксона [17].

Результаты и обсуждение

На фоне проводимого комплексного лечения препаратами мексидол, галидор, эскузан отмечалась динамика жалоб пациентов. В табл. 1—3 приведены изменения среднего балла по группам после каждого из трех курсов лечения. На рисунке представлено изменение субъективных симптомов после 3-го курса лечения в процентах по отношению к исходному значению. У больных с I стадией ХИМ имело место снижение выраженности всех основных клинических симптомов под влиянием проводимой терапии. Наибольшее снижение (до уровня 62,5—77,4% от

начального среднего балла) наблюдалось в отношении таких признаков, как головная боль, метеочувствительность, шум, звон в голове, повышенная утомляемость, головокружения, неустойчивость при ходьбе. Наименьшей была динамика жалоб на снижение памяти (до 88,6% от начального среднего балла). Между 1-м и 2-м курсами примерно у половины пациентов вновь возникали жалобы, что указывало на необходимость повторного курса, но уже к следующему курсу терапии жалобы пациентов имели меньшую интенсивность. Кроме того, во время повторного курса лечения регресс ряда субъективных признаков происходил быстрее (см. табл. 1).

Положительные изменения подтверждались результатами оценки объективного неврологического статуса

пациентов. При неврологическом исследовании у пациентов с ХИМ I стадии выявлено понижение уровня тревоги и депрессии (от 10 до 7 баллов), улучшение когнитивных функций по шкале MMSE (от 28,1 до 29,4 балла) (см. табл. 2). Было достоверным уменьшение расстройств динамической координации (от 1,45 до 1,1 балла), уменьшение мышечного тонуса по пирамидному типу (от 0,3 до 0,15 балла) (см. табл. 3). Расстройства статической координации изначально были незначительны и в процессе лечения не изменились.

У больных с ХИМ II стадии отмечалась положительная динамика в отношении всех жалоб. Значительным было уменьшение жалоб на головную боль (до 77,4%), метеочувствительность (до 85,5%), неустойчивость при

Таблица 1. Динамика субъективных жалоб у больных с ХИМ I—III стадий на фоне нейропротективной терапии

Жалоба	Стадия болезни	Комбинированная терапия мексидол + галидор + эскузан			
		до лечения, средний балл	после 1-го курса, средний балл	после 2 курса, средний балл	после 3-го курса, средний балл
Головная боль	I	2,4	1,9	1,75	1,5*
	II	2,65	2,35	2,2	2,05*
	III	3,1	3,0	3,0	3,0
Метеочувствительность	I	2,55	2,4	2,2	1,9*
	II	2,75	2,6	2,5	2,35*
	III	3,0	2,9	2,9	2,9
Шум, звон в голове	I	1,45	1,2	1,05	1,0*
	II	2,55	2,45	2,35	2,25*
	III	3,1	3,1	3,1	3,1
Повышенная утомляемость	I	2,6	2,4	2,2	1,7*
	II	2,75	2,6	2,35	2,25*
	III	3,5	3,5	3,5	3,5
Эмоциональная лабильность	I	2,5	2,4	2,2	2,0*
	II	2,7	2,6	2,5	2,25*
	III	3,6	3,5	3,5	3,5
Снижение памяти	I	2,2	2,1	2,0	1,95*
	II	2,8	2,7	2,65	2,6*
	III	3,6	3,6	3,6	3,6
Головокружение	I	1,7	1,5	1,4	1,25*
	II	2,5	2,35	2,3	2,2*
	III	3,1	3,0	3,0	3,0
Неустойчивость при ходьбе	I	1,55	1,35	1,25	1,2*
	II	2,65	2,5	2,4	2,35*
	III	3,3	3,2	3,2	3,2
Нарушение сна	I	2,15	2,0	1,9	1,8*
	II	2,4	2,3	2,25	2,2*
	III	3,1	3,0	3,0	3,0

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: * — достоверность различий между группами $p < 0,05$.

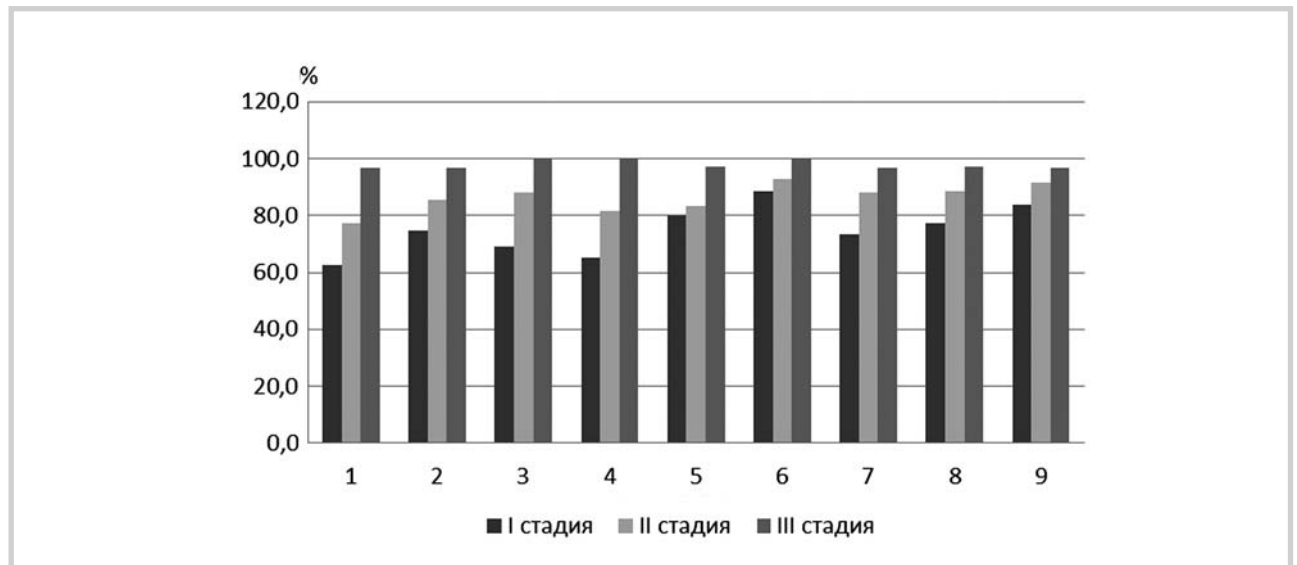
Таблица 2. Динамика нейропсихологических характеристик у больных с ХИМ I—III стадий на фоне нейропротективной терапии

Признак, баллы	Стадия болезни	Комбинированная терапия: мексидол + галидор + эскузан			
		до лечения, баллы	после 1-го курса, баллы	после 2-го курса, баллы	после 3-го курса, баллы
Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)	I	10	8	8	7*
	II	11	9	8	8*
	III	13	13	13	13
Мнестико-интеллектуальные нарушения (MMSE)	I	28,1	28,4	28,6	29,4*
	II	26,9	27,4	27,7	27,9*
	III	24,9	24,9	24,9	24,9

Таблица 3. Динамика объективных клинических проявлений у больных с ХИМ I—III стадий на фоне нейропротективной терапии

Признак	Стадия болезни	Комбинированная терапия: мексидол + галидор + эскузан			
		до лечения, баллы	после 1-го курса, баллы	после 2-го курса, баллы	после 3-го курса, баллы
Повышение мышечного тонуса по пирамидному типу	I	0,3	0,2	0,2	0,15*
	II	0,45	0,45	0,45	0,35*
	III	1,8	1,8	1,8	1,8
Расстройство динамической координации	I	1,45	1,3	1,25	1,1*
	II	2,0	1,9	1,85	1,65*
	III	3,7	3,7	3,7	3,7
Расстройства статической координации	I	2,0	2,0	2,0	2,0
	II	2,65	2,6	2,5	2,35*
	III	3,3	3,3	3,3	3,3
Экстрапирамидный синдром	I	0	0	0	0
	II	0,1	0,1	0,1	0,05*
	III	0,4	0,4	0,4	0,4
Глазодвигательные расстройства	I	0	0	0	0
	II	0,1	0,1	0,1	0*
	III	1,1	1,1	1,1	1,1
Расстройства глотания и жевания	I	0	0	0	0
	II	0	0	0	0
	III	0,5	0,5	0,5	0,5
Расстройство речи	I	0	0	0	0
	II	0,5	0,4	0,4	0,3*
	III	1,4	1,4	1,4	1,4

Примечание. * — различия между группами достоверны ($p < 0,05$).



Динамика субъективных жалоб после 3-го курса комбинированной терапии.

По оси абсцисс: 1 — головная боль, 2 — метеочувствительность, 3 — шум, звон в голове, 4 — повышенная утомляемость, 5 — эмоциональная лабильность, 6 — снижение памяти, 7 — головокружения, 8 — неустойчивость при ходьбе, 9 — нарушение сна.

ходьбе (до 88,7%), головокружения (до 88,0%) (см. рисунок). При этом во многих случаях регресс симптоматики был довольно быстрым (см. табл. 1).

В неврологическом статусе у пациентов с ХИМ II стадии наблюдалось достоверное уменьшение расстройств статической, динамической координации, (см. табл. 3). У 1 пациента исчез экстрапирамидный синдром, еще у 1 пациента исчезли глазодвигательные расстройства. На

когнитивные нарушения, уровень тревоги и депрессии комбинированное лечение также оказало достоверное положительное действие (см. табл. 2).

При терапии у больных с ХИМ III стадии все жалобы на фоне лечения сохранились. В неврологическом статусе также не отмечалось достоверной положительной динамики ни по одному из критериев. Однако инсультов и транзиторных ишемических атак за время лечения в груп-

пе наблюдения не было. Не исключено, что предложенная схема лечения снижает риск возникновения эпизодов острой церебральной ишемии.

Значимых побочных эффектов лечения или ухудшения соматического и психического состояния на фоне лечения зарегистрировано не было. У 3 пациентов в первые 4–5 дней приема комбинированной терапии наблюдались снижение аппетита, тошнота, дискомфорт в эпигастральной области. Эти жалобы не требовали дополнительного лечения или отмены препаратов, так как купировались самостоятельно.

Таким образом, комплексное применение мексидола в сочетании с эскузаном и галидором оказалось эффективным при следующих проявлениях ХИМ: метеочувствительность, повышенная утомляемость, нарушение сна, эмоциональная лабильность, шум, звон в голове, а также по отношению к вестибуло-атактическому синдрому, экстрапирамидному синдрому, цефалгическому син-

дрому. При ХИМ I, II стадий отмечено достоверно выраженное положительное влияние комбинированной терапии на уровень тревоги и депрессии, когнитивные нарушения в отличие от ХИМ III стадии.

На основании данных клинико-неврологического обследования показана терапевтическая эффективность длительного комплексного лечения неоднократными курсами антиоксидантов в сочетании с мягкими вазоактивными препаратами по схеме 6 нед лечения с 3-месячным интервалом (всего 3 курса терапии), проведенного с учетом результатов ТКДГ, ЭКДС. Использование комбинированного лечения способствовало улучшению когнитивных, адаптационных, двигательных функций пациентов при ХИМ I и II стадий. С целью повышения эффективности лечения у пациентов с ХИМ III стадии нейропротективное действие используемых препаратов целесообразно дополнить препаратами, улучшающими когнитивные функции пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга*. М.: Медицина; 2001.
2. Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Vustone-Alexander L, Rader D, Ross JL, Raps E, Ozer MN, Brass LM, Malone ME, Goldberg S, Booss J, Hanley DF, Toole JF, Greengold NL, Rhew DC. Prevention of a first stroke: a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA*. 1999;281:12:1112-1120. doi: 10.1001/jama.281.12.1112.
3. Батышева Т.Т., Артемова И.Ю., Вдовиченко Т.В., Воловец С.А., Ганжула П.А., Гапонова О.В., Исмаилов А.М., Лиснекер Л.Н., Отческая О.В., Ротор Л.Д., Хозова А.А., Винецкий Я.Я., Бойко А.Н. Хроническая ишемия мозга: механизмы развития и современное комплексное лечение. *Справочник практического врача*. 2004;3:4:1345-1355.
4. Манвелов Л.С. Начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (этиология, патогенез, клиника и диагностика). *Лечащий врач*. 1999;5:37-43.
5. Sacco RL, Wolf PA, Gorelick PB. Risk factors and their management for stroke prevention: outlook for 1999 and beyond. *Neurology*. 1999;53(suppl 4):15-24.
6. Воронина Т.А. Мексидол: основные психотропные эффекты и механизм действия. *Фарматека*. 2009;6:28-31.
7. Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танашян М.М., Сулина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2006;1:33-36.
8. Антипенко Е.А. Адаптогенные эффекты мексидола при хронической ишемии головного мозга. *Неврология и психиатрия*. 2012;3:44-49.
9. Кандыба Д.В., Жулев Н.М., Сокуренок Г.Ю., Маркова О.С., Николаева О.Ю., Зуева О.Н. Применение мексидола в комплексном консервативном и ангиохирургическом лечении ишемических нарушений мозгового кровообращения. *Фарматека*. 2006;7:120-125.
10. Серегин В.И. Применение глиатилина и мексидола в интенсивной терапии тяжелого острого ишемического инсульта. *Фарматека*. 2006;5:56-58.
11. Путилина М.В. Современные представления о ноотропных препаратах. *Лечащий врач*. 2006;5:9-14.
12. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. *Астра-ФармСервис*. 2012.
13. Бойко А.Н., Сидоренко Т.В., Кабанов А.А. Хроническая ишемия мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Consilium Medicum*. 2004;6:8:598-601.
14. Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия. *Справочник поликлинического врача*. 2002;2:3:21-24.
15. Белова А.Н. *Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии*. М.: Самарский дом печати; 2004.
16. Коган О.Г., Шмидт И.Р., Заславский Е.С., Петров Б.Г., Безбородова В.А., Бобровникова Т.И. *Методические рекомендации для врачей-курсантов*. Новокузнецк. 1981.
17. Сидоренко Е.В. *Методы математической обработки в психологии*. СПб.: ООО «Речь»; 2007.