

Повышение эффективности лечения гипертонической энцефалопатии препаратом мексидол

Е.В. БОЛОТОВА^{1*}, Т.Ю. ЛУШПАЙ², И.В. КОВРИГИНА²

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия; ²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

Цель исследования. Оценка эффективности и переносимости препарата мексидол как корректора когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и клиническими проявлениями хронической недостаточности мозгового кровообращения. **Материал и методы.** Обследованы 42 пациента с клиническими проявлениями хронической ишемии мозга (ХИМ) и когнитивными расстройствами. Больные 1-й группы ($n=21$) получали традиционную антигипертензивную терапию, пациенты 2-й группы ($n=21$) — антигипертензивные препараты и мексидол. Для оценки нейропсихологического статуса использовали шкалы MMSE, MoCA, тест рисования часов. Для контроля приверженности к терапии проводили анкетирование с использованием теста Мориски—Грина. **Результаты и заключение.** После курса лечения мексидолом число пациентов с отсутствием жалоб увеличилось в 3 раза, регресс головной боли был отмечен у 90% пациентов, улучшение памяти, концентрации внимания, исчезновение тревожности — у 50, 55, 67% соответственно. У больных 2-й группы (мексидол), произошли более значимые изменения по тесту рисования часов по сравнению с 1-й группой (0,95 и 0,54 балла соответственно; $p<0,02$), выявлена достоверная положительная динамика по шкалам MMSE и MoCA, что свидетельствует об эффективном влиянии препарата на когнитивную симптоматику нейродинамического типа и самочувствие у пациентов с ХИМ гипертонического генеза. Препарат мексидол рекомендуется к применению у данной группы пациентов в рамках комплексной терапии основного заболевания.

Ключевые слова: мексидол, когнитивные нарушения, приверженность.

Improvement of the efficacy of treatment of hypertensive encephalopathy by using mexidol

E.V. BOLOTOVA, N.YU. LUSHPAY, I.V. KOVRIGINA

Kuban State Medical University under the Health Care Ministry of the Russia, Krasnodar, Russia; Reserch Institute — Territorial Clinical Hospital №1 med after Professor S.V. Ochapovski under the Health Ministry of the Russia, Krasnodar, Russia

Objective. To assess the efficacy and tolerability of mexidol used to improve cognitive impairment in patients with hypertension and clinical manifestations of chronic cerebral circulatory insufficiency. **Material and methods.** Forty-two patients with chronic cerebral circulatory insufficiency and cognitive impairment were examined. MMSE, MoCA and the clock drawing test were used to assess neuropsychological status. The Morisky-Green test was administered to evaluate medication adherence. Patients were stratified into two groups: patients of the first group ($n=21$) received standard treatment. Patients of the second group ($n=21$) received additionally mexidol in dose 200 mg (4 ml) in 100 ml of NaCl isotonic solution intravenously during 10 days and then in tablets (2 tablets 0,125 mg) twice a day during 8 weeks. **Results.** According to the 4-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS), 31% of respondents were not adherent to the treatment (MMAS score 0—2), 35.7% ($n=15$) of patients showed high adherence (MMAS score 4), 33.3% ($n=14$) demonstrated low adherence (MMAS score 3). The average score on the questionnaire was 2.85. In patients treated with mexidol, the absence of complaints increased by 3 times and headache regression increased by 90%. The improvement of memory, concentration and anxiety was observed in 50%, 55%, 67% of patients, respectively. Patients treated with mexidol demonstrated more significant changes during the clock drawing test. The average change in the scores increased by 0.95 compared to the control group, where the changes were 0.54 ($p<0.02$). The positive dynamics on MMSE and MoCA was shown in the mexidol group that indicated the positive effect of this drug on cognitive symptoms. Conclusion. The positive impact on cognitive symptoms and health in patients with chronic cerebral circulatory insufficiency allows to recommend mexidol as add-on to standard treatment of the main disease.

Keyword: mexidol, cognitive impairment, adherence.

Когнитивные функции — наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним. Выде-

ляют 5 основных когнитивных функций: гнозис, праксис (произвольное, целенаправленное действие), мышление, память и речь [1]. Умеренное когнитивное расстройство (УКР) — это нарушение в одной или несколь-

ких когнитивных сферах, выходящее за рамки возрастной нормы, протекающее в легкой или умеренной форме (преддементное) и не приводящее к утрате независимости и самостоятельности в повседневной жизни, но вызывающее затруднения при осуществлении сложных видов деятельности, приобретении новых навыков и обучении.

В структуре УКР и деменции наибольший удельный вес занимает первично-дегенеративное заболевание — болезнь Альцгеймера. Отечественные эпидемиологические исследования и анализ данных медицинских учреждений показывают, что наиболее частой причиной УКР разной степени тяжести в российской популяции являются острые и хронические цереброваскулярные заболевания. Эти факты требуют уточнения, поскольку на ранней стадии УКР заподозрить нейродегенеративное заболевание затруднительно [2].

Артериальная гипертензия (АГ) приводит к ремоделированию сосудов головного мозга, снижению перфузии головного мозга с последующим развитием ишемических изменений. Во многих исследованиях продемонстрирована прямая корреляция между АГ и риском нарушения когнитивных функций [3]. В настоящее время АГ, с учетом ее высокой распространенности и специфического характера поражения сосудов, связанного с этим заболеванием, считается одним из главных факторов риска развития хронических прогрессирующих заболеваний головного мозга без инсульта в анамнезе: УКР и сосудистой деменции [4].

Лечение пациентов с УКР мало зависит от этиологии заболевания, кроме того, не существует общепринятого протокола ведения пациентов с недементными (легкими и умеренными) когнитивными нарушениями [5]. Медикаментозная терапия легких и умеренных УКР обязательно включает нейрометаболические препараты [6]. Однако на практике нейропротективный эффект того или иного препарата доказать очень трудно, поскольку это требует многолетнего сравнительного наблюдения за параллельными группами пациентов. Проведение таких исследований не всегда оправдано с экономической и этической точек зрения [7].

Одним из нейрометаболических препаратов является мексидол — этилметилгидроксипиридина сукцинат. Мексидол обладает широким спектром фармакологических эффектов, реализуемых, по крайней мере, 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 [8].

Защитный эффект мексидола при патологических состояниях обусловлен антиоксидантной активностью 3-оксипиридинов и антигипоксическим действием сукцината. Имеются данные о единой точке приложения и синергизме действия этих двух веществ в дыхательной цепи митохондрий. Кроме того, в литературе приводятся результаты исследований [8, 9], показывающих вазопротективное действие мексидола, его способность улучшать микроциркуляцию и ингибировать агрегацию тромбоцитов. Таким образом, применение мексидола способствует повышению устойчивости организма к дефициту кислорода и снижает риск постишемических нарушений, что

делает назначение препарата актуальным при хронической ишемии мозга (ХИМ).

Цель исследования — оценка эффективности и переносимости препарата мексидол как корректора когнитивных нарушений у пациентов с АГ и клиническими проявлениями хронической недостаточности мозгового кровообращения.

Материал и методы

Исследование, проведенное на базе амбулаторно-поликлинического отделения НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского, включало 42 пациентов с клиническими проявлениями ХИМ и когнитивными расстройствами. Все больные были обследованы по единой программе, состоящей из опроса, неврологического обследования, нейропсихологического тестирования.

Нейропсихологический статус пациентов оценивали с помощью краткой шкалы психического статуса (Mini-mental State Examination — MMSE), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment — MoCA), теста рисования часов.

Критерии включения: легкие и средние УКР — 24–27 баллов по MMSE, менее 26 баллов по MoCA при любом результате теста рисования часов; 28 баллов и более по MMSE и более 26 баллов по MoCA при результате теста рисования часов менее 9 баллов; наличие информированного письменного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие в анамнезе черепно-мозговой травмы, острого нарушения мозгового кровообращения; наследственно отягощенная патология; декомпенсация соматической патологии.

Оценку нейропсихологического статуса пациентов проводили в день обращения на прием к участковому терапевту и через 8 нед. Для анализа приверженности к терапии было проведено анкетирование с использованием теста Мориски—Грина [10].

Путем рандомизации были сформированы две группы наблюдения. Больные 1-й группы ($n=21$) получали традиционную антигипертензивную терапию в общепринятых дозировках. Пациентам 2-й группы ($n=21$), наряду с антигипертензивными препаратами, был назначен мексидол внутривенно струйно в суточной дозировке 200 мг (4 мл) на 10,0 мл изотонического раствора натрия хлорида ежедневно в течение 10 сут, затем перорально в суточной дозировке 500 мг по 0,25 мг (2 таблетки по 0,125 мг) 2 раза в сутки (500 мг/сутки) в течение 6,5 нед.

Для статистической обработки результатов использовали программу SPSS 18.0. Данные представлены в виде $M \pm SD$. Оценку достоверности различий осуществляли с помощью параметрических критериев Стьюдента (t), Фишера (F) и непараметрического критерия χ^2 . Критическим уровнем статистической значимости считали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, и распределение фоновых заболеваний по отдельным нозологиям представлены в **табл. 1**.

Почти $1/3$ обследованных пациентов (31%) не были привержены к проводимому медикаментозному лечению (0–2 балла по тесту Мориски—Грина); приверженность к лечению (4 балла) продемонстрировали только 15 (35,7%)

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатель	1-я группа (n=21)	2-я группа (n=21)
Возраст, годы	62,4±6,3	65,7±6,9
Пол		
мужчины	5	7
женщины	16	14
АГ	21	21
Сахарный диабет 2-го типа	3	2
Хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей	1	—

Таблица 2. Динамика жалоб обследованных пациентов на фоне лечения

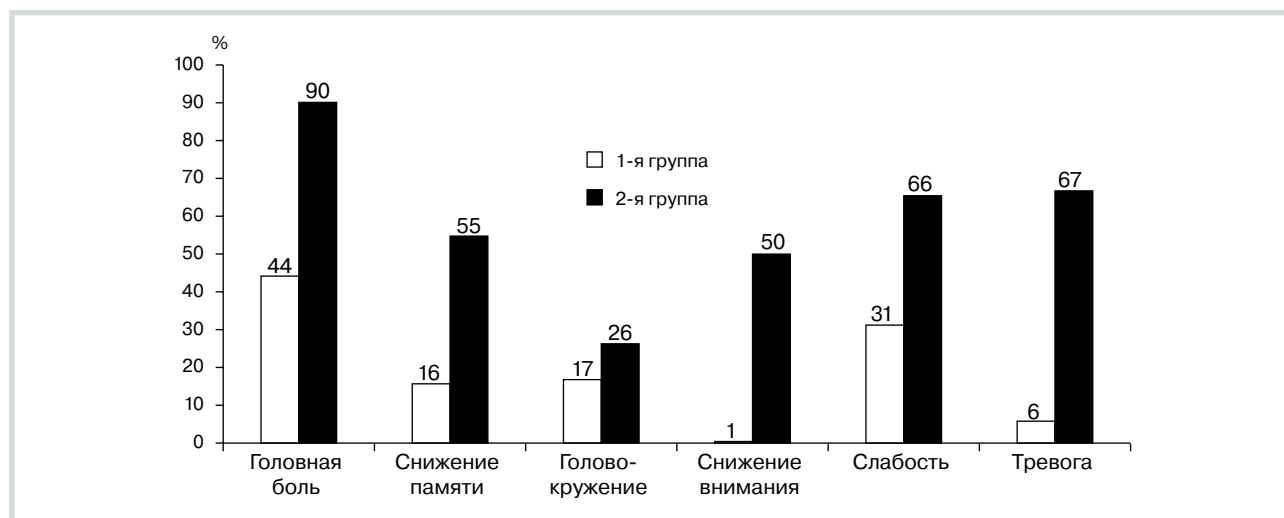
Субъективная оценка состояния	1-я группа (n=21)		2-я группа (n=21)	
	исходно	через 8 нед	исходно	через 8 нед
Головная боль	18	10*	20	2**
Снижение памяти	19	16	18	8**
Головокружение	12	10	11	8
Снижение внимания	10	9	12	5**
Слабость	16	11*	15	5**
Чувство тревоги	17	16	18	6**
Отсутствие жалоб	2	3	3	10

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

Таблица 3. Динамика изменений когнитивных функций (баллы)

Шкала	1-я группа		2-я группа	
	исходно	через 8 нед	исходно	через 8 нед
MMSE	27,12±0,9	27,35±0,7	26,85±1,1	28,71±0,8*
Тест рисования часов	8,25±0,5	8,79±0,8	8,32±0,3	9,17±0,5
MoCA	24,3±0,7	24,6±0,9	24,4±0,7	26,5±0,9*

Примечание. * — $p < 0,001$.



Соотношение числа пациентов двух групп, отметивших регрессирование симптоматики за 8 нед лечения.

По оси ординат — число пациентов (%).

пациентов, недостаточную приверженность (3 балла) — 14 (33,3%) больных. Средний балл по тесту Мориски—Грина составил 2,85 балла, что должно заставить клиницистов задуматься о методах повышения приверженности к терапии как перспективе увеличения эффективности лечения.

Была проведена оценка субъективных жалоб пациентов до и после лечения мексидолом в сравнении с пациентами, получающими только антигипертензивную терапию (табл. 2).

Представленные данные субъективной оценки пациентами своего состояния свидетельствуют о том, что в

группе больных, принимавших мексидол, наиболее значительно регрессировали астенические проявления, головная боль, тревожность и концентрация внимания. Число пациентов с отсутствием жалоб после курса лечения мексидолом увеличилось в 3 раза; регресс головной боли отмечен у 90% пациентов, улучшение памяти, концентрации внимания, исчезновение тревожности — у 50, 55, 67% соответственно (см. рисунок).

В группе больных, получивших курс лечения мексидолом в течение 8 нед, произошли более значимые изменения по тесту рисования часов — динамика среднего балла составила 0,95 по сравнению с группой, не получавшей мексидол, где разница была 0,54 ($p < 0,02$) (табл. 3).

Контрольное тестирование пациентов выявило достоверную положительную динамику по шкалам MMSE и MoCA в группе пациентов, принимавших мексидол, что

свидетельствует о положительном влиянии мексидола на когнитивную симптоматику нейродинамического типа.

Настоящее исследование показало, что мексидол улучшает когнитивную функцию у больных с АГ при курсовом лечении; повышает работоспособность, концентрацию и устойчивость внимания, способность к усвоению новой информации, обучаемости, запоминанию, улучшая социальную адаптацию пациентов.

Таким образом, выявленное положительное влияние на когнитивную симптоматику, субъективное улучшение самочувствия у пациентов с ХИМ гипертонического генеза позволяет рекомендовать мексидол к использованию с целью раннего превентивного лечения у таких больных в рамках комплексной терапии основного заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Локшина А.Б., Захаров В.В. Когнитивные нарушения в общеклинической практике. *Врач.* 2009;4:21-25. [Lokshina AB, Zakharov VV. Cognitive disorders in general clinical practice. *Vrach.* 2009;4:21-25. (In Russ.)]. https://doi.org/10.4324/9780203359365_chapter_six
2. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Степкина Д.А., Локшина А.Б., Мхитарян Э.А., Коберская Н.Н., Савушкина И.Ю. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012;4(2):30-35. [Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, Stepkina DA, Lokshina AB, Mkhitaryan EA, Koberskaya NN, Savushkina IY. Prevalence of cognitive impairments in neurological diseases: Analysis of the activities of a specialized outpatient reception office. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2012;4(2):30-35. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-378>
3. Крюков Н.Н., Портнова Е.В. Роль артериальной гипертензии и суправентрикулярных аритмий в нарушении когнитивной функции: современное состояние проблемы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2013;9(5):519-524. [Kryukov NN, Portnova EV. Role of hypertension and supraventricular arrhythmias in cognitive impairments: the current problem state. *Ration Pharmacother Cardiol.* 2013;9(5):519-524. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-5-519-524>
4. Alonso A, Mosley TH, Gottesman RF. Risk of dementia hospitalisation associated with cardiovascular risk factors in midlife and older age: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:1194-1201. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.176818>
5. Захаров В.В. Медикаментозные и немедикаментозные методы коррекции когнитивных нарушений. *Consilium medicum.* 2014;4(2):24-29. [Zakharov VV. Medication and non-medicamentous methods of correction of cognitive impairment. *Consilium medicum.* 2014;4(2):24-29. (In Russ.)].
6. Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я., Чугунов А.В. Ведение больных с когнитивными нарушениями. *Нервные болезни.* 2015;4:18-22. [Kamchatnov PR, Umarova KhYa., Chugunov A.V. Vedenie bol'nykh s kognitivnymi narusheniyami. *Nervnye bolezni.* 2015;4:18-22. (In Russ.)].
7. Waldemar G, Dubois B, Emre M. *Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia. European Handbook of Neurological Management.* Ed. by R. Hughes, M. Brainin, N. Gilhus. Oxford: Blackwell Publishing; 2006. <https://doi.org/10.1002/9780470753279.ch19>
8. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;12:86-90. [Voronina TA. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2012;12:86-90. (In Russ.)].
9. Барышева Ю.П., Зырянцева Т.Н., Николаев В.В., Титаренко И.В. Применение препарата мексидол при цереброваскулярных заболеваниях. *Тюменский медицинский журнал.* 2014;16(2):49-50. [Barysheva YuP, Zyryantseva TN, Nikolaev VV, Titarenko IV. Primenenie preparata mexidol pri tserebrovaskulyarnykh zabolevaniyakh. *Tyumenskii meditsinskii zhurnal.* 2014;16(2):49-50. (In Russ.)].
10. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24(1):67-74.