

Артериальная гипертензия — оксидативный стресс как патогенетическая мишень лечения хронической цереброваскулярной недостаточности

© Е.И. ЧУКАНОВА, А.С. ЧУКАНОВА, Д.Д. АНДРИАНОВ

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Россия

Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) как основной модифицируемый фактор риска развития острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения, часто приводящий к прогрессирующему снижению когнитивного статуса, физической активности, требует раннего выявления и эффективной патогенетической терапии. Широта терапевтических эффектов препарата Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) способствует его широкому применению. Высокий профиль безопасности Мексидола и отсутствие лекарственных взаимодействий делают его применение перспективным в комплексном лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, оксидативный стресс, недостаточность мозгового кровообращения, когнитивные функции, эндотелиальная чувствительность, белок G-protein coupled receptor 91, сукцинат, этилметилгидроксипиридина сукцинат, Мексидол.

Информация об авторах:

Чуканова Е.И. — <https://orcid.org/0000-0002-32919615>

Чуканова А.С. — <https://orcid.org/0000-0003-0940-782X>

Андрианов Д.Д. — <https://orcid.org/0009-0000-6917-4277>

Автор, ответственный за переписку: Чуканова Е.И. — e-mail: chukanova-elena@yandex.ru

Как цитировать:

Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Андрианов Д.Д. Артериальная гипертензия — оксидативный стресс как патогенетическая мишень лечения хронической цереброваскулярной недостаточности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(1):84–90. <https://doi.org/10.17116/jnevro202512501184>

Arterial hypertension is an oxidative stress, as a pathogenetic target for the treatment of chronic cerebrovascular insufficiency

© E.I. CHUKANOVA, A.S. CHUKANOVA, D.D. ANDRIANOV

Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

Abstract

The increase in the development of arterial hypertension (AH), as the main modifiable risk factor for the development of acute and chronic cerebral circulatory insufficiency, often leading to a progressive decrease in cognitive status and physical activity, requires early detection and effective pathogenetic therapy. The breadth of therapeutic effects of the drug Mexidol (ethylmethylhydroxypyridine succinate) due to the multifactorial nature of its pathogenetic effects contributes to its widespread use. The safe profile of Mexidol use and the absence of drug interaction makes it relevant in the complex treatment of patients with cardiovascular diseases.

Keywords: arterial hypertension, oxidative stress, cerebral circulatory insufficiency, cognitive functions, endothelial sensitivity, G-protein coupled receptor 91 (GPR91), succinate, ethylmethylhydroxypyridine succinate, Mexidol.

Information about the authors:

Chukanova E.I. — <https://orcid.org/0000-0002-32919615>

Chukanova A.S. — <https://orcid.org/0000-0003-0940-782X>

Andrianov D.D. — <https://orcid.org/0009-0000-6917-4277>

Corresponding author: Chukanova E.I. — e-mail: chukanova-elena@yandex.ru

To cite this article:

Chukanova EI, Chukanova AS, Andrianov DD. Arterial hypertension is an oxidative stress, as a pathogenetic target for the treatment of chronic cerebrovascular insufficiency. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(1):84–90. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202512501184>

Профилактический подход к проблеме выявления и лечения цереброваскулярной недостаточности позволяет предотвратить развитие острых и хронических форм недостаточности мозгового кровообращения, увеличить продолжительность жизни и снизить инвалидизацию при развитии инсульта, в том числе обусловленную формированием когнитивных нарушений (КН) [1—3]. В России и странах Запада отмечается существенный рост количества случаев цереброваскулярных заболеваний, обусловленный, с одной стороны, тенденцией старения населения, а с другой — неуклонным повышением распространенности основных факторов риска. Почти $\frac{1}{3}$ населения мира страдают артериальной гипертензией (АГ) [4]. Рост частоты случаев развития АГ как основного модифицируемого фактора риска развития острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения, часто приводящего к развитию КН, снижению физической активности и качества жизни, требует раннего выявления и эффективной патогенетической терапии [5—8].

Развитие цереброваскулярной недостаточности, обусловленной АГ, сахарным диабетом, хронической венозной дисциркуляцией, связано с формированием микроангиопатий. Основной мишенью АГ в головном мозге являются сосуды малого калибра, при этом в первую очередь поражаются перфорирующие артерии, т.е. развивается церебральная микроангиопатия (болезнь малых сосудов, БМС), приводящая к возникновению метаболических и гемодинамических нарушений в мозге [9]. БМС выявляется у $\frac{1}{2}$ пациентов с АГ [10].

Особенностью функционирования мелких церебральных сосудов является их тесное взаимодействие с нейронами, которое во многом опосредовано глиальными клетками, прежде всего астроцитами. Нейроны, астроциты и клетки сосудистой стенки (эндотелиоциты, гладкомышечные клетки, перициты) функционально тесно связаны между собой и формируют нейроваскулярные единицы [11—13]. Сосудистый эндотелий играет важную роль в физиологии сердечно-сосудистой системы, формируя границу между кровью и прилегающими тканями, участвует в транспортировке питательных веществ и метаболитов, а также во взаимодействии с циркулирующими клетками, гормонами и цитокинами. В норме эндотелий выполняет антиоксидантные, противовоспалительные и антитромботические функции, способствует поддержанию сосудистого тонуса, выступая в качестве регулятора гомеостаза органов и тканей и контроля артериального давления [14]. Эндотелиоциты регулируют сосудистый тонус посредством синтеза оксида азота (NO), простагландинов и других сосудорасширяющих факторов. При АГ эндотелиальная дисфункция (ЭД) может приводить к развитию сосудистого воспаления, ремоделированию сосудистого русла и прогрессированию атеросклероза. Различные состояния, такие как воспаление и окислительный стресс (ОС), активация ренин-ангиотензиновой системы, были описаны как важные патофизиологические механизмы развития ЭД. Проявления ЭД могут предшествовать развитию АГ [15].

Благодаря наличию гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) головной мозг в значительной степени изолирован от клеток иммунной системы, циркулирующих в крови [16]. Сосудистое воспаление, иммунная дисфункция являются основными факторами в генезе нарушений целостности ГЭБ [14]. Нарушение ГЭБ сопровождается вазогенным отеком мозга, трансудацией плазменных белков и периваску-

лярным энцефалолизисом, активацией микроглии и развитием воспалительных процессов в ткани мозга. На эндотелиоцитах увеличивается экспрессия молекул адгезии, что способствует проникновению лейкоцитов в мозговую ткань.

С клинических позиций БМС — собирательный термин, который используется для описания синдрома, включающего клинические и нейровизуализационные признаки, возникающие в результате поражения перфорирующих церебральных артериол, капилляров и венул, приводящие к повреждению белого и серого глубинного вещества головного мозга. Нейровизуализационные (МРТ) признаки БМС появляются задолго до развития клинических признаков заболевания.

Поражение головного мозга у больных хроническими формами недостаточности мозгового кровообращения сопровождается широким спектром изменений в головном мозге, которые характеризуются постепенным накоплением ишемических и вторичных дегенеративных изменений, обусловленных повторяющимися ишемическими эпизодами в различных сосудистых бассейнах, прежде всего в зонах кровоснабжения пенетрирующих артерий [17, 18]. Показана предрасположенность ткани мозга к формированию инфаркта, который развивался на фоне хронической цереброваскулярной недостаточности, протекавшей с формированием энцефалопатических деструктивных изменений [19].

Степень структурных изменений мозга при хронической ишемии может колебаться от изменений в отдельных нейронах, глиоцитах и волокнах белого вещества до инфарктов различной величины и локализации, что в итоге проявляется развитием очаговых и диффузных изменений головного мозга и церебральной атрофии [20, 21]. Нейровизуализационными признаками БМС являются лакунарные инфаркты, гиперинтенсивность перивентрикулярного и глубокого белого вещества, расширение периваскулярных пространств и атрофия головного мозга [22, 23].

В генезе ЭД, так же как и в развитии ишемических и вторичных дегенеративных изменений в мозге, важную роль играет ОС. ОС изначально предназначен для выполнения естественной биологической функции — упорядочения клеточного пула. ОС, возникающий при острой или хронической гипоксии, приводит к биоэнергетической недостаточности клетки, синтезу NO, увеличению клеточного редокс-потенциала и существенному снижению восстановительной способности клеточных редокс-пар. Наиболее опасное следствие ОС — образование реактивных форм кислорода, свободных радикалов и пероксидов, которые повреждают липиды (клеточных мембран), ДНК и белков, что является триггером развития апоптоза. Анатомические, биохимические и функциональные особенности мозга делают его наиболее уязвимым к влиянию активных форм кислорода (АФК), поскольку отличительной особенностью метаболизма мозга является интенсивный окислительный обмен [24]. При этом ОС активирует нейротрофины, которые входят в систему защитных процессов нервной системы и приводят к включению процессов нейропластичности. В настоящее время найдены гены, имеющие отношение к регуляции редокс-состояния клетки, а также к балансу генераторов АФК и антиоксидантных защитных механизмов [25, 26]. Сопряженная комбинация молекулярно-клеточных реакций: окислительный стресс — ЭД — апоптоз — репарация ДНК — аутофагия представляет единый функционально подвижный комплекс процессов в работающих клетках любого типа [27, 28].

Активированные кислородные метаболиты являются важными регуляторами клеточных процессов и ключевым элементом изменения программ дифференцировки, пролиферации клеток, в том числе посредством изменения активности редокс-чувствительных транскрипционных факторов [29]. Большое количество исследований посвящено рецепторам, сопряженным с G-белками, их расположению в организме, механизму их активации и возможным путям фармакологического воздействия. Особое место среди G-белков занимает GPR91 (G-Protein Coupled Receptor 91) [30, 31]. В новой классификации этот рецептор получил обозначение SUCNR1, эндогенным лигандом SUCNR1 является сукцинат. Помимо участия в реакциях биологического окисления, сукцинат играет важную роль в регуляции физиологических, метаболических и генетических процессов. Сукцинат через специфические рецепторы участвует в энергетическом восстановлении головного мозга после гипоксии/ишемии [31–35].

В физиологических условиях уровень этого эндогенного лиганда в плазме слишком низок для активации рецептора. Однако необходимо даже незначительное повышение концентрации сукцината, чтобы полностью активировать SUCNR1 [34, 35]. Накопление внеклеточного сукцината связано с его утечкой из митохондрий, что наблюдается при гипоксии, свободнорадикальных процессах, митохондриальной дисфункции и разобщении окисления-фосфорилирования, тяжелом клеточном повреждении, что позволяет при хроническом воздействии этих патологических состояний превысить уровень чувствительности рецепторов, т.е. SUCNR1-рецепторы могут рассматриваться как сенсоры клеточных стресс-индуцированных повреждений и гипоксии. В настоящее время рецептор SUCNR1 обнаружен в нейронах коры головного мозга и в меньших количествах в астроцитах [35, 36]. Предполагается, что сукцинат также выполняет роль центрального триггера, регулирующего высвобождение проангиогенных факторов, например после гипоксии/ишемии, позволяющего ограничивать размер инфаркта. Введение сукцината в желудочки мозга мышей приводит к экспрессии одного из основных проангиогенных факторов — фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) с пиком на 24-й час после введения, а его введение в желудочки мозга в концентрации, эквивалентной обнаруживаемой в тканях мозга при гипоксии/ишемии, позволило уменьшить область пенумбры и основной размер инфаркта примерно на 50% через 96 ч от начала гипоксии/ишемии [37, 38]. Модуляция активности SUCNR1 через изменение концентрации сукцината является одним из способов контроля секреции метаболических гормонов или регуляции метаболической активности клеток. Одновременно наблюдается увеличение образования ангиопоэтинов 1 и 2 и ангиогенных медиаторов воспаления — интерлейкинов 1 и 6 [37–39]. Одним из наиболее изученных препаратов, прерывающих течение ОС, является Мексидол (оригинальный этилметилгидроксипиридина сукцинат). Наличие сукцината и этилметилгидроксипиридина в структуре Мексидола имеет принципиальное значение для реализации его мультимодальных фармакологических свойств.

Наиболее важными проявлениями фармакологической активности препарата Мексидол являются его антиоксидантный и мембранотропный эффекты, а также способность модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов и восстанавливать нейромедиаторный баланс [40]. Мексидол создает энергетическую

почву для эффективной работы мозга, при этом не вызывая истощения метаболизма. На сегодняшний день выявленные многочисленные эффекты Мексидола не могут быть объяснены лишь особенностями его химической структуры, поэтому в последнее десятилетие был предпринят ряд экспериментальных работ для дальнейшего изучения биохимических аспектов влияния препарата. Ранее предполагалось, что антиоксидантная активность Мексидола связана с наличием в его молекуле гидроксильной группы, способной связывать свободные радикалы, а антигипоксическое действие обусловлено присутствием остатка янтарной кислоты, обеспечивающего восстановление окислительного фосфорилирования, нарушенного в условиях недостатка кислорода. Однако в дальнейшем было показано, что, кроме вышеперечисленного, Мексидол способен также повышать активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы), увеличивать соотношение липид/белок в цитоплазматической мембране, оказывая модулирующее влияние на активность мембраносвязанных ферментов и рецепторных комплексов (ГАМК-бензодиазепиновый, ацетилхолиновый), подавлять развитие глутаматной эксайтотоксичности.

В работе Е.Н. Якушевой и соавт. [41] отмечается, что за формирование долговременной адаптации к гипоксии отвечает транскрипционный фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1). Увеличение уровня HIF-1 приводит к повышению экспрессии генов, которые обеспечивают адаптацию клетки к недостатку кислорода и стимулируют эритропоэз (гены эритропоэтина), ангиогенез (ген *VEGF*), ферменты гликолиза (гены альдолазы, лактатдегидрогеназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы и пр.). Пероральное введение Мексидола в дозе 100 мг/кг массы тела 3 раза в день в течение 14 дней до и после моделирования односторонней окклюзии общей сонной артерии увеличивает экспрессию HIF-1 α в клетках коры лобной доли больших полушарий головного мозга не в условиях нормы, а именно при гипоксии, что, вероятно, является одним из механизмов, обеспечивающих репарацию и переносимость гипоксии [41].

В другой работе, целью которой было изучение влияния Мексидола на экспрессию фактора, родственного ядерному фактору эритроида 2 (Nrf2) в коре лобной доли больших полушарий головного мозга крыс в норме и при односторонней окклюзии общей сонной артерии, показано, что моделирование гипоксии приводило к развитию ОС в лобной коре головного мозга крыс, о чем свидетельствовали повышение уровня конечных продуктов пероксидации и снижение активности G-рег (антиоксидантного фермента) по сравнению с показателями интактных животных, что в свою очередь запускает процесс повышения экспрессии Nrf2. На основе полученных результатов были сформулированы выводы, что Мексидол не является прямым стимулятором экспрессии транскрипционного фактора Nrf2, однако в условиях циркуляторной гипоксии он способствует активации его синтеза. Однократное внутрибрюшинное введение крысам Мексидола в расчете 120 мг на 1 кг массы тела и его курсовое пероральное введение в дозе 100 мг на 1 кг массы тела 3 раза в день в течение 14 сут у животных без гипоксии не влияет на экспрессию транскрипционного фактора Nrf2 в клетках коры лобной доли головного мозга, однако введение Мексидола по данной схеме до и после моделирования односторонней окклюзии общей сонной артерии приводило к повышению экспрессии Nrf2 в клетках коры лобной доли головного мозга крыс по срав-

нению со значениями у животных группы контроля без окклюзии общей сонной артерии [42].

Благодаря мультифакторному механизму действия и широкому спектру фармакологических эффектов, а также положительному влиянию на кровоснабжение головного мозга, улучшению реологических и гемокоагуляционных свойств крови и активации иммунной системы Мексидол нашел широкое применение в терапии острой и хронической ишемии мозга. Использование Мексидола в терапии острой и хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга, в частности при лечении сосудистых КН, позволило накопить достаточный опыт в отношении его эффективности и безопасности.

В 2019 г. было закончено исследование по изучению эффективности и безопасности препаратов Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) на фоне АГ в новых рекомендуемых терапевтических дозах, которое показало статистически значимое улучшение когнитивного, эмоционального статуса и двигательной активности. По результатам этого исследования, совместное применение Мексидола с препаратами базисной терапии не вызвало лекарственного взаимодействия и лечение новыми формами Мексидола, принимаемого в новых терапевтических дозах по предложенной схеме терапии, является эффективным, безопасным и хорошо переносится пациентами. Проведение двух курсов в год последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 стабилизировало течение ХИМ [43].

В последние годы вышел ряд клинических работ, посвященных эффективности влияния Мексидола в более высоких терапевтических дозах (500 мг в/в капельно 1 раз в сутки в течение 14 дней с переходом на пероральный прием 750 мг в сутки при трехкратном приеме препарата на протяжении 60 сут) на клинические проявления ХИМ, хронической сердечной недостаточности, в частности развивающиеся на фоне АГ [44–48].

Опубликованы результаты исследования, посвященного изучению влияния препарата Мексидол на качество жизни и функциональный статус пациентов с ХИМ и хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса [44]. Показано, что длительная последовательная терапия препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 по схеме 500 мг внутривенно капельно 1 раз в день в течение 14 дней, затем 250 мг 3 раза в сутки 8 нед при добавлении к базисной терапии достоверно снижает уровень содержания маркеров воспаления — С-реактивного белка с 11,83 (4,10; 19,22) до 2,99 (0,00; 7,53) мг/л, что было статистически значимо по сравнению с группой контроля, а также статистически значимо снижает концентрацию фактора некроза опухолей с 15,50 (10,87; 37,22) до 15,50 (10,87; 37,22) пг/мл за 13 нед лечения, а также эффективно влияет на течение заболеваний, в частности на восстановление когнитивных функций пациентов.

Показано, что последовательная терапия препаратом Мексидол по 500 мг в/в капельно 1 раз в сутки в течение 14 дней с последующим пероральным приемом Мексидол ФОРТЕ 250 по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 60 дней свидетельствует о ее клинической эффективности и безопасности у больных ХИМ с умеренными КН. Прием препаратов сопровождается выраженным регрессом когнитивных, эмоциональных, астенических нарушений. При этом проведенные исследования с помощью транскраниальной магнитной

стимуляции продемонстрировали активирующее влияние данной схемы терапии на функциональное состояние лобной коры, что позволяет считать данную схему терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 одним из методов профилактики прогрессирования сосудистых КН [45].

В 2021 г. были опубликованы результаты проведенного международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 пациентов с ХИМ (МЕМО). Схема последовательной терапии Мексидолом показала высокую эффективность в коррекции умеренных сосудистых КН, а также способствовала уменьшению выраженности астенических, тревожных, вегетативных, двигательных нарушений и улучшению качества жизни пациентов с ХИМ по сравнению с группой плацебо. Статистически значимые различия между группами по шкале MoCA, шкале тревоги Бека, шкале равновесия и ходьбы Тинетти, шкале CGI определялись уже на 2-м визите (завершение парентерального введения). Статистически достоверные различия между группами по тесту замены цифровых символов, опроснику SF-36 (психологический компонент здоровья) и шкале MFI-20 выявлялись на 4-м визите (парентеральная фаза и месяц пероральной терапии). Статистически достоверные различия между группами по опроснику Вейна отмечены на 75-е сутки терапии, при этом положительная динамика на фоне длительной последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 носила нарастающий характер при оценке по всем указанным шкалам, тестам и опросникам. Результаты анализа частоты возникновения нежелательных явлений свидетельствуют о хорошей переносимости последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 и о профиле безопасности, сопоставимом с плацебо, в том числе у пациентов, получавших препараты базисной терапии (антиагреганты, антигипертензивные, гиполипидемические) [46].

Субанализ результатов исследования МЕМО у пациентов с АГ показал, что в конце периода наблюдения были выявлены статистически значимые различия в динамике баллов по шкале MoCA между группами пациентов, получавших Мексидол и плацебо ($p=0,000$), свидетельствующие о превосходящей эффективности применения Мексидола в подгруппе пациентов с АГ. На фоне терапии препаратом Мексидол, в отличие от плацебо, медианное значение балла по шкале MoCA в конце периода наблюдения достигло уровня нормы у всех пациентов. При оценке вторичных конечных точек эффективности статистически значимое преимущество Мексидола над плацебо в популяции пациентов с АГ на конечном визите было достигнуто по следующим параметрам: тест замены цифровых символов, шкала оценки астении MFI-20, шкала тревоги Бека, шкала Тинетти, психологический компонент здоровья по опроснику SF-36. Установлен сопоставимый характер профиля безопасности Мексидола и плацебо. В заключении данной работы указывается, что полученные результаты дают основания рекомендовать длительное последовательное применение препарата Мексидол в комплексном лечении пациентов с АГ и ХИМ в качестве инструмента защиты головного мозга как органа-мишени АГ и средства патогенетически обоснованной терапии когнитивных, эмоциональных, астенических, вегетативных и двигательных нарушений [47].

Консолидированный анализ влияния Мексидола на патогенез сосудистого поражения и данных его клинической эффективности как мультимодального нейропротектора у пациентов с АГ и КН при ХИМ [48] финализирован в резолюции экспертов, в которой были представлены следующие рекомендации.

В мире и России АГ остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. АГ выступает ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний. Головной мозг при АГ — один из органов-мишеней, первыми симптомами поражения которого становятся сосудистые КН. Для выявления и оценки выраженности сосудистых КН у больных с АГ необходимо проводить нейропсихологическое тестирование с помощью специализированных шкал и опросников. Ведение и обследование пациентов с АГ осуществляет врач первичного амбулаторного звена.

Для профилактики и лечения КН у большинства пациентов с АГ одной лишь антигипертензивной терапии недостаточно, нужна программа нейропротекции. Ключевое значение для профилактики и замедления прогрессирования, а также коррекции сосудистых КН имеют адекватно подобранная антигипертензивная терапия и применение нейропротекторов. Такой подход позволит положительно влиять на различные звенья патогенеза поражения головного мозга как органа-мишени АГ. Применение препаратов нейропротективного ряда у пациентов с АГ показано при наличии «когнитивных» жалоб и КН по результатам тестирования.

Выбор нейропротектора должен основываться на доказательной базе, подтверждающей не только его эффективность в коррекции сосудистых КН, но и его хорошую переносимость. Также следует ориентироваться на мультимодальный механизм действия препарата, исключая возможность полипрагмазии, и отсутствие нежелательных межлекарственных взаимодействий. Одним из таких препаратов является оригинальный этилметилгидроксипиридина сукцинат — Мексидол. Мексидол представляет собой уникальную разработку отечественной фармацевтической отрасли. Основные эффекты Мексидола — антиоксидантный, антигипоксанта́ный и мембраностабилизирующий. Мексидол неоднократно подтвердил свою эффективность и хороший профиль безопасности в многочисленных ис-

следованиях, в том числе двойных слепых мультицентровых плацебо-контролируемых, которые имеют высокие уровни достоверности доказательств и убедительности рекомендаций.

По данным международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования МЕМО, схема последовательной терапии Мексидолом показала высокую эффективность в коррекции умеренных сосудистых КН, а также способствовала уменьшению выраженности астенических, тревожных, вегетативных, двигательных нарушений и улучшению качества жизни пациентов с АГ и без нее при ХИМ. По результатам субанализа, более выраженный клинический эффект Мексидола наблюдался у пациентов с АГ.

Мексидол обладает высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности, что позволяет применять его у больных разных возрастных групп, в том числе у пациентов старческого возраста. Рекомендуемая схема последовательной терапии препаратом, по результатам клинических исследований, включая рандомизированные, 200—500 мг/сут внутривенно или внутримышечно в течение 14 дней с переходом на пероральную форму по 250 мг 3 раза в сутки в течение 60 дней. Нейропротекция должна служить неотъемлемой частью ведения пациентов с АГ. Рекомендовано дополнить алгоритм медикаментозного лечения пациентов с АГ путем включения этилметилгидроксипиридина сукцината в клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых» (I10/I11/I12/I13/I15 согласно МКБ-10).

Таким образом, широта терапевтических эффектов препарата Мексидол за счет мультимодальности его патогенетического воздействия, простоты схемы лечения и дополнительного вектора воздействия на сопутствующую кардиоваскулярную и метаболическую патологию способствует его широкому использованию. Безопасный профиль применения Мексидола и отсутствие лекарственных взаимодействий делают его актуальным в комплексном лечении пациентов с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):2-220. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31823ac046>
2. Максимова М.Ю., Сазонова В.Ю. Факторы риска развития ишемического инсульта у мужчин и женщин в возрасте 45—74 лет. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(4):38-44. Maksimova MYu, Sazonova VYu. Risk factors for ischemic stroke in men and women aged 45-74 years. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(4):38-44. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-4-38-44>
3. Hilal S, Mok V, Youn YC, et al. Prevalence, risk factors and consequences of cerebral small vessel diseases: data from three Asian countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(8):669-674. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315324>
4. Pallarés-Carratalá V, Ruiz-García A, Serrano-Cumplido A, et al. Prevalence Rates of Arterial Hypertension According to the Threshold Criteria of 140/90 or 130/80 mmHg and Associated Cardiometabolic and Renal Factors: SIMETAP-HTN Study. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(10):1846. <https://doi.org/10.3390/medicina59101846>
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
6. Vicario A, Coca A, Gasecki D, et al. Effects of antihypertensive treatment on cognitive decline. *ESH Scientific Newsletter*. 2019;20:73-79.
7. Forlenza O, Diniz B, Stella F, et al. Mild cognitive impairment (part 1): Clinical characteristics and predictors of dementia. *Rev Bras Psiquiatr*. 2013;35(2):178-185. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2012-3503>
8. Stijntjes M, Aartsen M, Taekema D, et al. Temporal relationship between cognitive and physical performance in middle-aged to oldest old people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(5):662-668. <https://doi.org/10.1093/geron/glw133>

9. Shi Y, Thrippleton M, Makin S, et al. Cerebral blood flow in small vessel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(10):1653-1667. <https://doi.org/10.1177/0271678X16662891>
10. Остроумова Т.М., Кочетков А.И. Мозг и сердце. *Non nocere. Новый терапевтический журнал*. 2022;(11):52-60. Ostroumova TM, Kochetkov AI. Brain and heart. *Non nocere. Novyy Terapevicheskij Zhurnal = Non Nocere. New Therapeutic Journal*. 2022;(11):52-60. (In Russ.).
11. Касаткин Д.С. Нейроваскулярная единица как точка приложения действия некоторых вазоактивных и нейропротективных препаратов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(9):103-107. Kasatkin DS. A neurovascular unit as a point of action of some vasoactive and neuroprotective drugs. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(9):103-107. (In Russ.).
12. Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev*. 2005;57:173-185. <https://doi.org/10.1124/pr.57.2.4>
13. Гусев Е.И., Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Хроническая цереброваскулярная недостаточность (факторы риска, патогенез, клиника, лечение). М. 2019. Gusev EI, Chukanova EI, Chukanova AS. *Chronic cerebrovascular insufficiency (risk factors, pathogenesis, clinic, treatment)*. М. 2019. (In Russ.).
14. Eelen G, de Zeeuw P, Simons M, et al. Endothelial cell metabolism in normal and diseased vasculature. *Circ Res*. 2015;116(7):1231-1244. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.302855>
15. Savoia C, D'Agostino M, Lauri F, et al. Angiotensin type 2 receptor in hypertensive cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011;20:125-132. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e3283437fcd>
16. Weiss N, Miller F, Cazaubon S, et al. The bloodbrain barrier in brain homeostasis and neurological diseases. *Bioch Biophys Acta*. 2009;1788:842-857. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2008.10.022>
17. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия. Метод. пос. М. 2010. Levin OS. *Dyscirculatory encephalopathy*. The method of settlement. М. 2010. (In Russ.).
18. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Даниялова Н.Д. Церебральные венозные нарушения: диагностика, клинические особенности. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(1):89-94. Chukanova EI, Chukanova AS, Daniyalova ND. Cerebral venous disorders: diagnosis, clinical features. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(1):89-94. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-89-94>
19. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина. 2001. Gusev EI, Skvortsova VI. *Cerebral ischemia*. М.: Medicine. 2001. (In Russ.).
20. De Deyn PP, Reuck JD, Deberdt W, et al. Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. Members of the Piracetam in Acute Stroke Study (PASS) Group. *Stroke*. 1997;28(12):2347-2352. <https://doi.org/10.1161/01.str.28.12.2347>
21. Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke*. 2001;32(1):280-299. <https://doi.org/10.1161/01.str.32.1.280>
22. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al; Standards for Reporting Vascular changes on neuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822-838. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8)
23. Touyz RM, Rios FJ, Alves-Lopes R, et al. Oxidative Stress: A Unifying Paradigm in Hypertension. *Can J Cardiol*. 2020;36(5):659-670. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.02.081>
24. Iadecola C. Mechanisms of Cerebral Ischemic Damage. In: Walz, W. (eds) *Cerebral Ischemia*. Cont Neuroscience Humana Press, Totowa, NJ. 1999;3:33. https://doi.org/10.1007/978-1-59259-479-5_1
25. Wang Y, Chang CF, Morales M, et al. Bone morphogenetic protein-6 reduces ischemia-induced brain damage in rats. *Stroke*. 2001;32(9):2170-2178. <https://doi.org/10.1161/hs0901.095650>
26. Гомазков О.А. Нейротрофическая регуляция и стволовые клетки мозга. М.: Медицина. 2006;330. Gomazkov OA. *Neurotrophic regulation and brain stem cells*. М.: Medicine. 2006;330. (In Russ.).
27. Гомазков О.А. Старение мозга и нейротрофическая терапия. М.: ИКАР. 2011. Gomazkov OA. *Brain aging and neurotrophic therapy*. М.: ICAR. 2011. (In Russ.).
28. Zhou J, Callapina M, Goodall GJ, et al. Functional integrity of nuclear factor kappaB, phosphatidylinositol 3'-kinase, and mitogen-activated protein kinase signaling allows tumor necrosis factor alpha-evoked Bcl-2 expression to provoke internal ribosome entry site-dependent translation of hypoxia-inducible factor 1alpha. *Cancer Res*. 2004;64(24):9041-9048. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-1437>
29. Deen PM, Robben JH. Succinate receptors in the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(8):1416-1422. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010050481>
30. Robben JH, Fenton RA, Vargas SL, et al. Localization of the succinate receptor in the distal nephron and its signaling in polarized MDCK cells. *Kidney Int*. 2009;76(12):1258-1267. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.360>
31. Chen T, Maevsky EI, Uchitel ML. Maintenance of homeostasis in the aging hypothalamus: the central and peripheral roles of succinate. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6(7):1-11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00007>
32. Gahr M, Connemann BJ, Schonfeldt-Lecuona CJ, et al. Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency: an inheritable neurometabolic disease. *Fortschritte Neurol Psychiatr*. 2013;81(3):154-161. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1330544>
33. Оковитый С.В., Радко С.В., Шустов Е.Б. Сукцинатные рецепторы (SUCNR1) как перспективная мишень фармакотерапии. *Химико-фармацевтический журнал*. 2015;49(9):4-7. Okovity SV, Radko SV, Shustov EB. Succinate receptors (SUCNR1) as a promising target of pharmacotherapy. *Chemico-Pharmaceutical Journal*. 2015;49(9):4-7. (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2015-49-9-3-7>
34. Ariza AC, Deen PM, Robben JH. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions. *Front Endocrinol*. 2012;3(22):1-8. <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00022>
35. He W, Miao F J-P, Lin D C-H, et al. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. *Nature*. 2004;429(6988):188-193. <https://doi.org/10.1038/nature02488>
36. Taniguchi H, Anacker C, Wang O, et al. Protection by vascular prostaglandin E2 signaling in hypoxic-ischemic encephalopathy. *Exp Neurol*. 2014;255:30-37. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.02.012>
37. Burns PA, Wilson DJ. Angiogenesis mediated by metabolites is dependent on vascular endothelial growth factor (VEGF). *Angiogenesis*. 2003;6(1):73-77. <https://doi.org/10.1023/A:1025862731653>
38. Blad CC, Tang C, Offermann S. G protein-coupled receptors for energy metabolites as new therapeutic targets. *Review Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(8):603-619. <https://doi.org/10.1038/nrd3777>
39. Naldini A, Carraro F. Role of inflammatory mediators in angiogenesis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4(1):3-8. <https://doi.org/10.2174/1568010053622830>
40. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(12):86-90. Voronina TA. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(12):86-90. (In Russ.).
41. Якушева Е.Н., Мыльников П.Ю., Черных И.В. и др. Влияние мексидола на экспрессию фактора, индуцируемого гипоксией HIF-1α, в коре больших полушарий головного мозга крыс при ишемии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(10):87-91. Yakusheva EN, Mylnikov PYu, Chernykh IV, Shchulkin AV. Mexidol effect on the factor induced by hypoxia HIF-1α expression in the rat cerebral cortex in ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(10):87-91. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201711710187-91>
42. Якушева Е.Н., Мыльников П.Ю., Черных И.В. и др. Влияние мексидола на экспрессию транскрипционного фактора Nrf2 в коре больших полушарий головного мозга при экспериментальной ишемии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(5):64-68. Yakusheva EN, Mylnikov PYu, Chernykh IV, et al. An effect of mexidol on the expression of the transcription factor Nrf2 in the rat cerebral cortex in ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(5):64-68. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181185164>
43. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(9):39-45.

- Chukanova EI, Chukanova AS. Efficacy and safety of the drug mexidol FORTE 250 as part of sequential therapy in patients with chronic ischemia of the brain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(9):39-45. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro201911909139>
44. Толкачева В.В., Казахмедов Э.Р., Кобалава Ж.Д. и др. Влияние Мексидола на качество жизни и функциональный статус пациентов с хронической ишемией головного мозга и хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;14(1):80-89.
Tolkacheva VV, Kazakhmedov ER, Kobalava ZD, et al. Effect of Mexidol on the quality of life and functional status of patients with chronic cerebral ischemia and chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2021;14(1):80-89. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/kardio20211401180>
45. Антипенко Е.А., Шульдин А.В., Беляков К.М. Нейрометаболическая терапия умеренных когнитивных расстройств у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(3):42-51.
Antipenko EA, Shulyndin AV, Belyakov KM. Neurometabolic therapy of mild cognitive impairment in patients with chronic cerebral ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(3):42-51. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202412403142>
46. Федин А.И., Захаров В.В., Танащян М.М., и др. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):7-16.
Fedin AI, Zaharov VV, Tanashyan MM, et al. Results of an international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(11):7-16. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro20211211117>
47. Захаров В.В., Остроумова О.Д., Кочетков А.И. и др. Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование MEMO): результаты субанализа у пациентов с артериальной гипертензией. *Профилактическая медицина*. 2024;27(10):72-83.
Zakharov VV, Ostroumova OD, Kochetkov AI, et al. International multicenter randomized double-blind placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO): subanalysis in patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2024;27(10):72-83. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/profmed20242710172>
48. Мартынов А.И., Танащян М.М., Малявин А.Г. и др. Резолюция совета экспертов «Возможности нейропротективной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и когнитивными нарушениями». *Профилактическая медицина*. 2024;27(11):85-93.
Martynov AI, Tanashyan MM, Malyavin AG, et al. Resolution of the expert council «Possibilities of neuroprotective therapy in patients with arterial hypertension and cognitive disorders». *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2024;27(11):85-93. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/profmed20242711185>

Поступила 19.12.2024
Received 19.12.2024
Принята к печати 26.12.2024
Accepted 26.12.2024