

## **К вопросу о терапевтической эффективности применения мексидола в комплексном лечении больных, страдающих мозговыми инсультами**

*Л.А. Шевченко, проф., д.м.н., Р.В. Кривошеев, В.А. Евдокимов, Запорожский государственный медицинский университет, кафедра нервных болезней*

[2\(6\) 2006 / Оригинальные исследования /Original researches/](#)

### **Резюме**

Изучена терапевтическая эффективность Мексидола в комплексном лечении больных, страдающих мозговыми инсультами. Подтверждена терапевтическая эффективность данного препарата, обладающего полифакторными свойствами. Отмечен полный регресс общемозгового синдрома, более глубокий регресс очагового симптомокомплекса у лиц, в комплексном лечении которых был использован Мексидол. Помимо антиоксидантных, он обладает антигипоксемическим, антиатерогенным, ноотропным, ГАМК-протективным и рядом других свойств. Доказана целесообразность его использования в комплексной терапии инсульта и других заболеваний нервной системы, при которых имеют место повышение скорости ПОЛ, гипоксия, нарушения мозгового метаболизма.

### **Ключевые слова**

цереброваскулярные заболевания, мозговой инсульт, Мексидол, антиоксиданты, антигипоксанты.

Учитывая высокую актуальность проблемы цереброваскулярных заболеваний, обусловленную их значительным ростом, а также увеличением количества их самых тяжелых осложнений при данной патологии — мозговых инсультах (МИ), дальнейшие исследования данной проблемы являются необходимыми как в теоретическом, так и непосредственно в практическом аспектах.

Данные ВОЗ свидетельствуют о том, что ежегодно от мозгового инсульта умирают 4,7 млн человек; в экономически развитых странах смертность от инсульта занимает 2-3-е место в структуре общей смертности населения. МИ принадлежит приоритетная роль в развитии стойкой нетрудоспособности населения; только около 20% лиц, перенесших инсульт, способны вернуться к труду [1, 2].

В Украине отмечается еще более высокий рост цереброваскулярных заболеваний, и прежде всего мозговых инсультов, смертность от которых занимает первое место среди экономически развитых стран. По данным Центра медицинской статистики при МЗ Украины, в 2002-2003 гг. в Украине зарегистрировано более 275 тыс. случаев мозгового инсульта. Отмечается также значительное преобладание ишемического инсульта над геморрагическим в соотношении 4 : 1.

Следовательно, изучение различных аспектов острой церебральной ишемии, обуславливающей мозговой ишемический инсульт, является актуальным. Доказательная медицина свидетельствует, что инсульт носит полиэтиологический, полипатогенетический и полипатобиохимический характер. Высокозначимыми факторами ишемического инсульта являются следующие: 1) васкулопатии (макро- и микроангиопатии); 2) формирование гипоксической энцефалопатии; 3) патологические изменения реологических свойств крови с развитием гиперкоагулолабильности и повышением вязкостной структуры крови; 4) патология магистральных артерий головы (стенозы, извитость, петлистость, наличие нестабильных бляшек); 5) кардиальная патология (постинфарктный кардиосклероз, различные формы нарушений ритма сердечной деятельности); 6) генетические факторы. Доказано, что ген 5b может служить одним из механизмов запуска церебральной гипоксии — аноксии, приводящей в дальнейшем к возникновению инсульта [2].

Ведущая роль аноксии, развитие лактат-ацидоза, в дальнейшем возникновение деструктивных нарушений мозговой ткани вследствие формирования трансмембранных расстройств в условиях агрессивной роли микроглии, развитие эксайтотоксичности (глутамат- и аспартатергической) в условиях возникшего оксидантного стресса, являющегося полипатогенетическим, но преимущественно обусловленного накоплением недоокисленных продуктов, увеличением внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , что впоследствии приводит к нарушению электротранспортной функции нейронов, являются ведущими факторами, обуславливающими гипоксическую гибель нейронов в зоне очага аноксии — гипоксии. Следовательно, гибель нейронов в зоне очага инсульта происходит по двум механизмам:

1) гипоксический;

2) ускорение нейронального апоптоза вследствие интенсивной экспрессии генов апоптоза.

Все вышеизложенное увеличивает размеры морфологических дефектов тканей мозга, а клинически проявляется стойким выпадением церебральных функций [1-5].

Таким образом, дальнейшие исследования трансмембранных расстройств, преимущественно обусловленных значительным содержанием свободных радикалов вследствие увеличения скорости перекисного окисления липидов (ПОЛ), вполне целесообразны и имеют определенное практическое значение. Поиск и исследования препаратов, обеспечивающих антиоксидантные и антигипоксемические эффекты, приобретают высокую актуальность.

В связи с вышеизложенным целью данной работы явилось подтверждение целесообразности использования современного препарата Мексидол, обладающего полимодальными эффектами, в комплексном лечении больных, страдающих мозговыми инсультами.

Задачами настоящего исследования были: 1) проведение глубокого клинического анализа течения острого супратенториального инсульта у лиц, получавших Мексидол в комплексном лечении; 2) проведение глубокого клинического анализа течения инсульта в восстановительном периоде у лиц, которым проводилось лечение с использованием Мексидола; 3) сравнение результатов лечения у лиц с использованием Мексидола с результатами у лиц контрольной группы, которым не проводилось лечение Мексидолом; 4) обоснование целесообразности и высокой эффективности использования Мексидола в адекватных дозировках при данной патологии.

Таким образом, исследование терапевтической эффективности современного препарата Мексидол, обладающего антиоксидантными, антигипоксическими и другими эффектами, несомненно, актуально и имеет определенную практическую значимость.

Мексидол был разработан научными учреждениями Российской Федерации (ИБХФ им. Н.М. Эммануэля РАН, НИИ фармакологии РАМН и ВНЦ БАВ), прошел клинические испытания в 25 лечебных учреждениях России и во многих лечебных учреждениях Украины, получив соответствующие сертификаты.

Указанный препарат, обладая выраженными антиоксидантным и антигипоксическими эффектами, одновременно обеспечивает ноотропные и анксиолитические воздействия. Последние, улучшая энергетический обмен клетки, значительно активизируют энергосинтетические функции митохондрий, увеличивают синтез биогенных аминов, обуславливая повышение интенсивности синаптической передачи. Сукцинат, входящий в состав Мексидола, как уже отмечалось, значительно улучшает электротранспортную функцию нейронов; эмоксипин, входящий в состав Мексидола, ингибирует скорость ПОЛ, что приводит к уменьшению содержания свободных радикалов, повышению активности антиоксидантных ферментов, прежде всего супероксиддисмутазы. Данные терапевтические эффекты обеспечивают определенную сохранность клеточных и митохондриальных мембран, ингибируют синтез тромбоксана А и одновременно способствуют повышению синтеза простаглицина, реализующего антиагрегаторные эффекты, что в целом обеспечивает его антиатерогенное воздействие. Гиполипидемические эффекты Мексидола реализуются посредством уменьшения уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. Подтверждена роль Мексидола в модуляции рецепторных комплексов клеточных мембран, а также его способность обеспечивать ГАМК-протективные и ацетилхолинпротективные эффекты, что реализуется вследствие его воздействий на соответствующие рецепторы и нормализации биологических мембран митохондрий и нейронов.

Таким образом, описанные эффекты Мексидол обеспечивает на нейрональном, сосудистом и метаболическом уровнях. Указанный ранее интенсивный антиоксидантный эффект Мексидола естественно обеспечивает и его выраженную противосудорожную (антигиперсинхронизированную) активность, которая также обусловлена и его позитивным воздействием на ГАМКергическую трансмиссию.

Все вышеизложенное позволяет считать Мексидол препаратом с полимодальными эффектами и обуславливает возможность его использования при различных заболеваниях.

## Материалы и методы исследования

В аспекте сказанного нами было проведено изучение терапевтической эффективности Мексидола в комплексном лечении 43 больных, страдающих мозговым инсультом; из них мозговой ишемический супратенториальный инсульт перенесли 35 пациентов, мозговой геморрагический супратенториальный инсульт — 4 пациента и субарахноидальное кровоизлияние — также 4 пациента. Преобладали лица в возрасте 41-55 лет (37 человек — 83,7%). Мужчин, перенесших супратенториальный ишемический инсульт, было 18 человек (51,4%), женщин — 17 (48,6%); среди 8 лиц, перенесших геморрагический инсульт, распределение больных по полу было одинаковым (4 мужчины (50%) и 4 женщины (50%)). Среди обследованных лиц давность инсульта носила следующий характер: в остром периоде инсульта было обследовано 30 человек (69,7%), остальные 13 (30,3%) пациентов наблюдались нами в раннем и позднем восстановительных периодах.

Этиология инсульта носила следующий характер: церебральный атеросклероз имел место у 10 лиц (23,2%), его сочетание с артериальной гипертензией — у 37 (83,7%); у двух остальных (4,6%) клинически была диагностирована патология магистральных сосудов головы, подтвержденная дуплексным сканированием (патологическая извитость сосудов, стенозирование с преобладающим поражением позвоночных артерий); ишемическая болезнь сердца была выявлена у 70% обследованных лиц (наблюдался коронарный кардиосклероз, постинфарктный кардиосклероз).

Анализ клинической структуры заболевания у лиц, находящихся в остром периоде мозгового супратенториального инсульта, выявил у всех 30 лиц определенные параметры, отражающие наличие отека мозга: негрубые нарушения сознания (сомноленция, оглушение) — у 21 пациента (70%), и в таком же количестве наблюдений был выявлен менингеальный симптомокомплекс, но выраженность его носила переменный характер; у 7 пациентов (23,3%) он был значительно представлен. Двухсторонние патологические симптомы были обнаружены у 17 пациентов (56,6%), у 16 пациентов (53,3%) имел место офтальмоплегический синдром, проявлявшийся флюктуирующим косоглазием, преимущественно расходящимся, нерезко выраженной флюктуирующей анизокорией; наблюдались также минимально выраженные витальные расстройства в виде тахипноэ (24-28 ДД/мин), колебаний АД — у 4 пациентов (13,3%).

Очаговый синдром в остром периоде мозгового инсульта проявлялся глубоким двигательным дефицитом, и при левополушарной локализации имело место его сочетание с речевыми расстройствами.

В восстановительном периоде нами обследовано 13 пациентов, среди которых преобладали лица в возрасте 51-59 лет. Общемозговые феномены у пациентов практически отсутствовали, и имела место нерезко выраженная стволовая симптоматология, возможно, резидуального характера (наблюдалась легкая слабость конвергенции, легкое недоведение глазных яблок кверху, симптомы орального автоматизма). Выраженность очагового синдрома была следующей: глубокий гемипарез с проявлениями двигательного дефицита до 1-1,5 балла имел место у 4 больных (30,7%), у такого же количества лиц наблюдался гемипарез выраженностью 2-2,5 балла, диссоциированный гемипарез с преимущественным поражением верхней конечности — у 8 пациентов (61,5%) и у остальных 5 (38,4%) наблюдался легкий двигательный дефицит 4-4,5 балла; речевые расстройства нами были выявлены только у 4 больных (30,7%), у которых наблюдалась моторная и частично сенсорная афазия.

Всем 39 больным с супратенториальным инсультом было проведено компьютерно-томографическое исследование, подтвердившее очаговое поражение вещества мозга супратенториальной локализации, размерами в пределах 30 x 32 x 27 мм<sup>3</sup> и более; помимо описанного выше очагового поражения, у большинства пациентов (80%) наблюдался субатрофический процесс.

Всем пациентам, находящимся в остром периоде инсульта, проводилась комплексная медикаментозная терапия, включающая дегидратационные, сердечно-сосудистые (по показаниям) средства, препараты, избирательно улучшающие церебральное кровообращение (кавинтон, ницерголин, актовегин, трентал), энергопротективные средства (луцетам, ноотропил и др.), а также все обследуемые пациенты принимали Мексидол в дозе 200-600 мг (от 4 до 12 мл), лечение проводилось не менее 2-2,5 недель. У небольшого числа больных (6%) лечение Мексидолом

продолжалось внутримышечно в дозе 100-200 мг или перорально — 250 мг и реже 500 мг (2 больных).

13 больным, находившимся в восстановительном периоде мозгового супратенториального инсульта в условиях отделения нейрореабилитации, также в комплексной терапии применялся Мексидол в дозе 2 мл (100 мг), реже — 4 мл (200 мг).

Вследствие проведенного лечения, включающего Мексидол в различных терапевтических дозировках, как было указано ранее, у всех пациентов было отмечено улучшение состояния. У лиц в остром периоде мозгового супратенториального инсульта был выявлен практически полный регресс общемозгового синдрома, а также частичный, весьма неоднозначный регресс очагового симптомокомплекса (имели место уменьшение двигательного дефицита на 1-2,5 балла и незначительный регресс речевого дефицита).

У 13 лиц, находившихся в восстановительном периоде, также было отмечено определенное улучшение в виде уменьшения проявлений двигательного дефицита на 1,0-1,5 балла в паретических конечностях, значительного уменьшения мышечной спастичности, что способствовало частичной нормализации акта ходьбы.

Группу контроля составили 52 больных, которым по многим причинам, в том числе и материальным, не был назначен в комплексной терапии Мексидол. Данная группа не была полностью репрезентативной, что обусловлено различной по структуре сопутствующей соматической патологией, вариабельностью возрастной представленности пациентов и вариабельными терапевтическими воздействиями (что было связано со многими факторами, такими как невозможность стандартных назначений пациентам в связи с наличием глубоких индивидуальных особенностей у каждого больного, а также, как уже было отмечено, и с материальным фактором).

Вместе с тем проведенное сравнение двух групп пациентов, применявших и не применявших Мексидол, свидетельствовало о более высоком терапевтическом эффекте у больных, которым в комплексе лечения был назначен Мексидол. У пациентов данной группы полностью регрессировал общемозговой синдром и регресс очагового синдрома был значительно более выраженным по сравнению с группой контроля.

## **Результаты и их обсуждение**

Таким образом, представленный анализ свидетельствует о значительно выраженной положительной динамике в течении мозгового инсульта у лиц, которым в комплексном лечении был применен Мексидол, что позволяет вполне аргументированно высказать мнение о целесообразности использования Мексидола при мозговом инсульте. Но необходимо отметить, что Мексидол нужно применять в соответствующих адекватных дозировках. У лиц с ишемическим мозговым инсультом (ИМИ) в остром периоде Мексидол необходимо вводить внутривенно капельно в дозе 800 мг в сутки (16 мл) в течение 14-15 дней. Есть данные и о целесообразности увеличении дозы Мексидола до 1000 мг в сутки. Курс лечения Мексидолом не может длиться менее 25-30 дней при его парентеральном внутривенном введении, с дальнейшим использованием Мексидола внутримышечно в дозе 200 мг 10-15 дней, с последующим продолжением проведения лечения Мексидолом в его таблетированной форме в дозе 0,125 мг 2-4 раза в день не менее 4-6 недель. Использование меньших доз Мексидола не позволяет гарантировать высокий терапевтический эффект у лиц с МИ. В качестве поддерживающей может быть использована доза 200 мг внутримышечно, но не менее месяца.

Следовательно, Мексидол, обладая полифакторными эффектами (антиоксидантным, антигипоксемическим, гиполипидным и антиатерогенным, а также интенсивным ГАМКергическим, гепатопротективным, нейропротективным, противосудорожным (антигиперсинхронизирующим), дезинтоксикационным), может быть использован не только при МИ, но и при ряде других заболеваний.

Описанная полимодальная активность Мексидола обусловлена следующими механизмами: его мембраностабилизирующий эффект, реализующийся вследствие ингибирования скорости ПОЛ, приводит к значительному уменьшению содержания свободных радикалов, а также повышению активности других антиоксидантных ферментов, что обусловлено его позитивным воздействием на данные ферменты, в том числе и на супероксиддисмутазу; его способность ингибировать синтез тромбосана А, лейкотриенов с одновременным повышением синтеза простаглицина

обеспечивает антиатерогенный и ангионейропротективный эффекты; выраженный ГАМКергический эффект Мексидола реализуется селективным воздействием на ГАМК-, бензодиазепиновые рецепторы, что способствует их устойчивости и повышению их функциональной активности.

## **Выводы**

1. В свете проведенного анализа Мексидол целесообразно использовать при любых патологических состояниях, при которых наблюдается повышение скорости ПОЛ с соответствующим увеличением свободных радикалов, недоокисленных продуктов распада, нарушение ГАМК-трансмиссии и др.

2. Необходимо отметить, что выраженный антиоксидантный эффект Мексидола одновременно обеспечивает позитивные ноотропные, энерготропные и вегетотропные эффекты.

Следует указать, что в ряде российских работ отмечена более высокая терапевтическая эффективность Мексидола при ее сравнении с пирацетамом, а также почти полное отсутствие побочных негативных эффектов при сравнении с другими ангиопротективными средствами. Присутствие в структуре Мексидола сукцината обуславливает улучшение механизмов тканевого дыхания и, следовательно, также обеспечивает антигипоксемическое воздействие. Интенсивные антиоксидантные эффекты Мексидола, о которых уже было сказано, обеспечивают выраженное улучшение микроциркуляции; это связано с его позитивным мембраностабилизирующим воздействием на клеточные элементы крови (эритроциты, тромбоциты), что в дальнейшем реализует антиагрегантные эффекты и, следовательно, в целом способствует нормализации гемореологических свойств крови.

Все вышеизложенное позволяет высказать вполне аргументированное мнение, что Мексидол, обладая указанными выше полимодальными эффектами, может быть использован не только при мозговом инсульте, но и при хронических цереброваскулярных заболеваниях, при лечении эпилепсии и различных эпилептических синдромов, при демиелинизирующих заболеваниях (рассеянный склероз и др.), а также при соматических заболеваниях (печени, органов брюшной полости).

Таким образом, современный препарат Мексидол, по нашему мнению, относится к группе высокоэффективных препаратов с широким спектром действия и, несомненно, заслуживает внимания не только невропатологов, но и врачей других специальностей (эпилептологов, терапевтов, психиатров, нейрохирургов, реаниматологов). Вместе с тем считаем необходимым еще раз подчеркнуть, что данный препарат должен назначаться в адекватных дозировках и в течение определенного времени (не менее 4 недель), что позволит добиться более высокого терапевтического эффекта при его использовании.