

# Оценка эффективности применения мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом

Ж.Ю. ЧЕФРАНОВА<sup>1\*</sup>, Т.А. МАКОТРОВА<sup>1</sup>, В.А. УДАЧИН<sup>2</sup>, Е.В. КОЛЕДИНЦЕВА<sup>2</sup>

## Efficacy of mexidol in the combination with thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke

Zh.Yu. CHEFRANOVA, T.A. MAKOTROVA, V.A. UDACHIN, E.V. KOLEDINTSEVA

<sup>1</sup>Кафедра нервных болезней и восстановительной медицины Белгородского государственного университета; региональный сосудистый центр Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа; <sup>2</sup>Городская больница №1, Старый Оскол

Эффективность применения мексидола (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) в сочетании с тромболитической терапией (ТЛТ) изучали в сравнении с ТЛТ в сочетании со стандартной терапией у больных с ишемическим инсультом. Были обследованы 116 пациентов: в основной группе — 46 пациентов, которые лечились ТЛТ в сочетании с мексидолом; группа контроля состояла из 70 человек, которые получали ТЛТ на фоне стандартной терапии. Установили, что использование комбинированной терапии с мексидолом приводит к достоверно более быстрой нормализации показателей острой фазы заболевания, коррелирующей со степенью снижения неврологического дефицита. Предполагают, что ТЛТ в сочетании с мексидолом создает условия не только для восстановления неврологического статуса, но и для предотвращения реакций вторичного повреждения головного мозга.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, комбинация с тромболитической терапией, мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат).

Comparative efficiency of ethylmethylhydroxypyridine succinate (Mexidol) in combination with thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke was studied in 116 patients. All patients divided into 2 groups: group (46 patients) received thrombolysis with mexidol and group (70 patients) received thrombolysis with standard therapy. These results showed that the synergy this one therapy leads to significantly faster normalize acute indicators, which correlated with the degree of reduction the neurological deficiency. Thus, the results showed that the synergistic therapy creates the conditions not only for the restoration of neurological status, but also to prevent secondary brain damage.

**Key words:** ischemic stroke, mexidol (ethylmethylhydroxypyridine succinate), combination with thrombolytic therapy.

Высокая социальная и медицинская значимость острых нарушений мозгового кровообращения определяет приоритет инсульта не только в клинических и в фундаментальных исследованиях, но и в организации оказания медицинской помощи. Федеральная программа по снижению заболеваемости, смертности и инвалидности от сердечно-сосудистых заболеваний позволила создать в регионах специализированные отделения, реализовать мультидисциплинарный подход к лечению больных, максимально сократить время транспортировки больных с целью оказания неотложной помощи с использованием передовых терапевтических и хирургических методик. В числе 12 регионов нашей страны Белгородская область одна из первых начала работу по реализации программных мероприятий. Авторы имеют первый опыт, который показывает, что, несмотря на успехи в изучении патогенеза ишемического инсульта и активного внедрения этих знаний в практику, вопросы оптимизации его лечения сохраняют свою актуальность. Это определяет важность оценки эффективности современных методов лечения ишемического инсульта, подбора нейропротективной терапии и профилактики осложнений этого тяжелого забо-

левания. В связи с этим представляется важным поиск новых направлений воздействия на различные звенья патогенеза ишемических повреждений мозга, а также расширение представлений о механизмах действия уже известных лекарственных препаратов и их сочетаний.

В области терапевтических воздействий при церебральной ишемии ведущую роль играют два основных направления: реперфузия и защита нейронов от ишемии; сохранение их структуры, целостности и функциональной активности. Реперфузионная терапия является наиболее эффективной, но имеет ряд ограничений в применении, организационные сложности, в том числе в связи с ограниченностью фактора времени. Тем не менее, активная работа на всех этапах лечения больного позволила нам внедрить методику реперфузии в форме тромболитической терапии (ТЛТ) в лечебную практику. За период с 2008 г. было проведено более 300 процедур ТЛТ, что составляет 3,5% случаев всех ишемических инсультов.

Накопленный опыт показал, что наиболее перспективной является комбинированная терапия, представляющая собой ТЛТ в сочетании с медикаментозной нейропротекцией в ранние сроки острой ишемии и в период

развивающегося реперфузионного повреждения. Такая терапия, с одной стороны, позволяет увеличить диапазон терапевтического окна и создает запас времени для использования тромболитиков, а с другой, — обеспечивает условия для предупреждения вторичных повреждений мозговой ткани, связанных с реперфузией [1].

Выбор медикаментозной направленности терапии определялся необходимостью воздействия на звенья патогенеза, имеющие отношение к нарушениям окислительно-восстановительных процессов, угнетению антиоксидантной системы и нарушению функции нейромедиаторных систем, в частности ГАМК-ергических. К препаратам, оказывающим такой эффект, относится мексидол, химическая формула которого содержит метаболит цикла трикарборновых кислот — сукцинат, представляющий собой 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат. Мексидол обладает выраженным ноотропным действием за счет повышения активности антигипоксантных ферментов [2]. Мексидол улучшает энергетическое обеспечение клетки путем оптимизации работы дыхательной цепи митохондрий, что способствует стабилизации клеточной мембраны и уменьшению постгипоксического метаболического ацидоза [3]. Антиоксидантные, мембраностабилизирующие, антигипоксантные механизмы действия мексидола определяют его нейротрофические эффекты. Препарат включен в Федеральный стандарт лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК). Эффективность мексидола при ОНМК показана в многочисленных работах [4–8]. В настоящее время накоплен большой опыт использования мексидола в неврологической практике, однако некоторые вопросы, связанные с применением этого препарата у больных с ОНМК в сочетании с ТЛТ, остаются недостаточно изученными.

Цель работы — проведение комплексного клинико-биохимического исследования эффективности применения мексидола в сочетании с ТЛТ у больных с ишемическим инсультом.

## Материал и методы

В исследование были включены 116 пациентов. Критерии включения соответствовали показаниям к проведению ТЛТ, основными из которых являются временной фактор инсульта — время от появления первых симптомов заболевания до начала терапии не более 3 ч, каротидный полушарный инсульт и нейровизуализационное подтверждение ишемического характера инсульта.

Пациенты были распределены в 2 группы.

Первая группа была основной. Она состояла из 46 человек, 30 мужчин и 16 женщин, медиана возраста которых была 67,2 года, время от начала заболевания до начала тромболитической терапии —  $142,0 \pm 28,8$  мин, исходные значения шкалы NIHSS соответствовали инсульту средней степени тяжести (8–12 баллов) — 12,0 баллов. Пациентам этой группы наряду с основной ТЛТ и ранее назначенными больным глицином и магния сульфатом был назначен мексидол в дозе 500 мг в сутки внутривенно капельно в течение 21 суток. Необходимо отметить, что выделение этой группы было отчасти обусловлено началом терапии еще на догоспитальном этапе бригадами скорой медицинской помощи, когда мексидол вводился в дозах от 200 до 500 мг внутривенно струйно.

Вторая, контрольная группа, состояла из 70 пациентов, 42 мужчины и 28 женщин, с первичным полушарным ишемическим инсультом; медиана возраста была 65,5 года, время дебюта заболевания до начала оказания помощи  $150 \pm 30,6$  мин, исходные значения шкал NIHSS соответствовали инсульту средней степени тяжести — 11,4 балла. Схема терапии в целом была идентична таковой в первой группе, но без назначения мексидола.

Длительность периода наблюдения в стационаре составила 21 день. При поступлении всем пациентам проводилось мониторирование АД, ЭКГ, проводились также КТ или МРТ головного мозга и дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий. Функциональная оценка неврологического статуса осуществлялась по шкале NIHSS в динамике: при поступлении, на 1, 10 и 21-е сутки. Оценка функционального исхода заболевания проводилась по индексу социальной адаптации Бартел, учитывались осложнения, исходы лечения. С целью объективного изучения влияния терапии на организм больного, в процессе ее проведения определялись также лабораторные показатели острой фазы инфаркта мозга согласно Федеральному стандарту (модель 1–3): С-реактивный белок (СРБ), СОЭ, лейкоциты, фибриноген в крови.

Статистический анализ проводился при помощи стандартного программного обеспечения MS Excel и программы STRINF. За критический уровень значимости принималось  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Все 116 пациентов прошли полный курс лечения. При изучении динамики по шкале NIHSS была отмечена положительная динамика в восстановлении утраченных функций у пациентов в обеих группах. Соответствующие данные представлены в табл. 1.

Уже к 10-му дню терапии в основной группе больных на 36% снизилась балльная оценка дефицита, в группе контроля также наблюдалась отчетливая положительная тенденция. Положительная динамика в состоянии больных выражалась в восстановлении двигательной активности (уменьшении пареза руки): в основной группе число пациентов с увеличением двигательной активности возросло в 2 раза ( $p < 0,05$ ), в контрольной группе — в 1,6 раза. Полное восстановление функции речи отмечалось к 10-м суткам в основной группе у 4 (9%) человек и у 4 (6%) человек в контрольной группе; число пациентов, не имеющих афатических нарушений, достоверно увеличилось в основной группе в 2 раза. К 20–21-му дню значительно снизилась оценка по шкале NIHSS: лечившихся мексидолом — на 54% и в контрольной группе — на 33%. Полное восстановление неврологических функций к 21-му дню — «малый» инсульт был у 7 (15%) пациентов в основной группе и у 8 (11%) в контрольной. Динамика неврологического статуса в 1-е сутки в группе контроля была отрицательная, в отличие от основной группы, где отмечалась отчетливая тенденция снижения баллов по NIHSS. При изучении значений индекса Бартел в обеих группах была отмечена положительная тенденция к полной независимости в самообслуживании без статистически значимых различий между ними. Отчетливая положительная динамика имела и в отношении ряда лабораторных показателей: снижение уровня СРБ отмечалось в обеих группах к 21-му дню; к 10-м суткам происходило достоверное сни-

Таблица 1. Клинические и лабораторные показатели в процессе терапии в изученных группах больных

Показатель	Основная (n=46) (ТЛТ+мексидол)	Контрольная (n=70) (ТЛТ)
Возраст	66,2	65,5
Пациенты мужского пола, число больных (%)	30 (65%)	42 (60%)
Время от начала инсульта, мин	142±28,8	150±30,6
Оценка по шкале NIHSS		
до ТЛТ	12,0±2,0	11,4±2,0
1-е сут	10,0±1,6	13,3±2,4
10-е сут	8,0±2,0	9,0±1,2
20—21-е сут	5,8±1,4	7,6±1,2
Индекс Бартел		
1-е сут	42±11	44±12
20—21-е сут	68±12	60±16
СРБ, мг/л		
1-е сут	4,0±0,8	3,7±1,0
10-е сут	2,8±1,1	6,0±1,8
21-е сут	1,0±0,06	1,5±0,05
Фибриноген, г/л		
1-е сут	4,6±1,1	4,4±0,8
10-е сут	3,0±0,08	4,8±1,0
21-е сут	3,0±1,0	4,0±0,09
Лейкоциты·10 <sup>9</sup> /л		
1-е сут	12,0±1,4	10,8±2,0
10-е сут	6,9±1,0	8,8±1,3
21-е сут	6,4±0,9	8,6±1,0
СОЭ, мм/ч		
1-е сут	16±3,5	16,0±6,0
10-е сут	20±4,0	25±3,5
21-е сут	12±2,0	20±4,0
Осложнения, число больных (%)		
Пневмония	0	4 (5,7%)
ТЭЛА	0	1 (1,5%)
СГТ	2 (4,3%)	4 (6%)
Пароксизм фибрилляции предсердий, число больных (%)		
1-е сут	0	8 (11,4%)
10-е сут	0	2 (3%)
21-е сут	0	0

жение СРБ только в основной группе пациентов. Что касается числа лейкоцитов, то оно было выше нормы у пациентов обеих групп в начале заболевания, к 10-м суткам отмечалось снижение лейкоцитоза, но статистически значимое снижение ( $p<0,05$ ) имело место только у пациентов основной группы (уровень лейкоцитов снизился вдвое), к 21-му дню это снижение сохранялось. В группе контроля статистически значимого снижения лейкоцитов к моменту завершения курса отмечено не было. СОЭ была повышенной у всех пациентов к 10-м суткам, к 21-му дню достоверное ( $p<0,05$ ) снижение СОЭ было только у пациентов основной группы. Динамика лабораторных показателей представлена в табл. 1.

Осложнения (пневмония, тромбоз эмболия ветвей легочной артерии — ТЭЛА, пароксизмальная фибрилляция предсердий — ФП) отмечались только у пациентов контрольной группы, у пациентов основной группы соматических осложнений не было. Симптомная геморрагиче-

ская трансформация (СГТ) была у 2 (4,3%) пациентов в основной группе и у 4 (6%) в группе контроля, статистически значимого различия нет. Фатальных исходов лечения не было у пациентов обеих групп.

Корреляционный анализ между клинической тяжестью инсульта по шкале NIHSS и «острофазными» показателями выявил положительную корреляционную связь, касавшуюся всех показателей, при этом был отмечен рост коэффициентов корреляции по мере отдаления острого периода инсульта (табл. 2). Это позволяет считать, что такие показатели могут служить маркерами эффективности лечения.

Что касается частоты осложнений, то в основной группе соматических осложнений не наблюдалось. В группе контроля наиболее часто встречающимися осложнениями были пневмония — 5,7% случаев и пароксизмы ФП — в 11,4%. Все осложнения возникали в первые 10 суток лечения.

Таблица 2. Корреляция между клиническими и лабораторными показателями в основной группе на момент поступления в стационар и при выписке на 21-й день

Показатель	Коэффициент корреляции (r) на 1-е сутки	Коэффициент корреляции (r) на 21-е сутки
СРБ	0,333	0,436
СОЭ	0,473	0,322
Лейкоциты	0,145	0,237
Фибриноген	0,122	0,303

## Выводы

Представленные выше клинические и лабораторные данные показывают, что ТЛТ является высокоэффективным методом лечения ишемического инсульта, особенно в комбинации ее с мексидолом. Речь идет о начале такой терапии в первые часы развития инсульта с продолжением ее в течение всего острого периода. Применение мексидола при ТЛТ в дозе 500 мг в сутки в течение 21 дня позволяет уменьшить размеры ишемического очага, увеличить длительность периода терапевтического окна, уменьшить число соматических осложнений. Учитывая, что одной из наиболее частых реакций нарушенного системного гомеостаза является синдром системной воспалительной реакции, комбинированное применение ТЛТ и мексидола позволяет не только достоверно уменьшить выраженность неврологического дефицита (доля малых инсультов 15%), но и снизить реакцию системного воспаления (достоверное снижение на фоне лечения СОЭ, лей-

коцитов, СРБ). Раннее использование мексидола и ТЛТ может способствовать предупреждению развития завершеного инфаркта и увеличить положительные исходы по показателям неврологической недостаточности и социальной адаптации.

Отсутствие соматических осложнений при использовании мексидола позволяет считать назначение именно этого препарата наиболее оправданным у больных с ОНМК, которым грозит развитие осложнений, с отягощенным анамнезом и нуждающихся в длительной реабилитации.

Учитывая широкое внедрение в терапию больных с ишемическим инсультом тромболитической терапии, мультидисциплинарного подхода к лечению, наиболее актуальным сейчас представляется продолжение исследований, посвященных оценке влияния нейропротективной терапии на течение и исход инсульта как в первые часы заболевания, так и при продолжительной реабилитации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейротропные эффекты и механизм действия. Психофармакология, биология, наркология 2001; 1: 2—12.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Киликовский В.В. и др. Проблема инсульта в Российской Федерации. Качество жизни. Медицина 2006; 2: 13: 10—14.
3. Зозуля В.П. и др. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострими порушеннями мозкового кровообігу: Методичні рекомендації. Київ 2005; 63.
4. Луцкий М.А. Анализ эффективности мексидола в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом. Журн неврол и психиатр 2010; 4: 2 (Инсульт): 57—59.
5. Скворцова В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации. Спецвыпуск. Журн неврол и психиатр 2007; 25—27.
6. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. Инсульт. Прилож к журн неврол и психиатр 2006; 18: 47—54.
7. Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танашия М.М., Сулина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Клиническая фармакология 2006; 1: 14—16.
8. Сулина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2007; 1: 2: 22—28.