

Результаты исследования эффективности и безопасности применения мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга

Е.И. ЧУКАНОВА*, А.С. ЧУКАНОВА, Х.И. МАМАЕВА

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва

The results of the study of the efficacy and safety of mexidol in patients with chronic cerebral ischemia

E.I. CHUKANOVA, A.S. CHUKANOVA, KH.I. MAMAYEVA

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Цель исследования. Анализ эффективности и безопасности применения мексидола и его влияния на динамику неврологических проявлений заболевания, эмоциональный статус и качество жизни у пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ). **Материал и методы.** Наблюдали 45 пациентов с ХИМ, получавших мексидол по 500 мг в/в капельно 1 раз в сутки в течение 14 дней с последующим пероральным приемом по 500 мг (2 таблетки 2 раза в сутки) в течение 60 дней. Группу сравнения составили 30 больных с ХИМ, сопоставимых по возрасту, наличию у них факторов риска и степени выраженности неврологических проявлений, не принимавших мексидол. Пациенты обеих групп получали базовую терапию, включающую препараты для достижения полной коррекции имеющихся у них факторов риска. Оценивали состояние когнитивных функций (опросник MMSE), двигательной активности, параметры качества жизни (SF-36). **Результаты.** К окончанию исследования (на 74-е сутки) у пациентов основной группы по сравнению с группой сравнения достоверно уменьшилась выраженность нарушений двигательной активности, нормализовался показатель оценки с пересчетом полезности по шкале SF-36, а также отмечалось достоверное улучшение средних показателей скрининг-оценки когнитивных функций (MMSE). При проведении анализа результатов исследования подтверждена высокая эффективность и безопасность лечения пациентов с ХИМ препаратом мексидол.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, оксидантный стресс, нарушения двигательной активности, депрессия, качество жизни, мексидол.

Objective. To analyze the efficacy and safety of mexidol and their effect on the dynamics of neurological signs of the disease, emotional status and quality of life in patients with chronic cerebral ischemia (CCI). **Material and methods.** We studied 45 patients with CCI who received mexidol in dose 500 mg a day during 14 days by intravenous introduction with the following peroral administration in doses 500 mg twice a day during 60 days. A comparison group included 30 patients with CCI matched for age, risk factors and severity of neurological symptoms, who did not receive mexidol. Patients of both groups received standard treatment that included medications needed for the complete correction of the risk factors. Cognitive function (MMSE), movement activity and quality of life (SF-36) were assessed. **Results.** To the end of the study (74th day), a decrease in the severity of movement disorders, normalization of SF-36 scores and improvement of mean values of screening-assessment of cognitive function were identified in patients of the main group compared to those of the comparison group. **Conclusion.** The high efficacy and safety of treatment of CCI patients with mexidol using.

Key words: chronic cerebral ischemia, oxidative stress, movement disorders, depression, quality of life, mexidol.

Одним из базовых процессов, участвующих в модифицирующем и повреждающем действии на клеточные структуры центральной нервной системы (ЦНС), является свободнорадикальное окисление (СРО). Как при острой, так и при хронической ишемии мозга (ХИМ), происходит резкое усиление окислительных процессов, что в сочетании с недостаточностью системы антиоксидантной защиты приводит к развитию оксидантного стресса (ОС) [1–3]. Реакции ОС тесно связаны с процес-

сами энергетического метаболизма и глутаматной эксайтотоксичности, формируя замкнутый порочный круг патологических реакций. Особая опасность развития ОС в ЦНС определяется значительной степенью интенсивности окислительного метаболизма мозга, составляющего 2% от общей массы человека, но утилизирующего до 50% всего потребляемого O_2 . Интенсивность потребления кислорода нейронами в десятки раз превышает потребности других клеток и тканей (350–450 мкл O_2 /г в 1 мин по

сравнению с 70—90 мкл для сердца, 1,6—2,4 мкл для скелетных мышц, 9—24 мкл для фагоцитов) [4—7]. Дополнительными факторами развития ОС в ЦНС являются: высокое содержание липидов (около 50% сухого вещества), ненасыщенные связи которых являются субстратом для перекисного окисления липидов (ПОЛ); высокое содержание аскорбата (в 100 раз больше, чем в периферической крови), участвующего в качестве прооксиданта в ферментативных процессах ПОЛ, при этом активность ферментативных антиоксидантных систем (каталаза, глутатион-пероксидаза) в ЦНС значительно ниже, чем в других тканях организма.

При развитии церебральной ишемии основным источником интермедиатов O_2 являются нарушенные процессы митохондриального окислительного фосфорилирования. Снижение поступления в нейроны O_2 и повышение уровня восстановления компонентов дыхательной цепи стимулируют восстановление O_2 по одноэлектронному пути с образованием свободных радикалов, а также окислацию нерадикальной природы (пероксид водорода и анион гипохлорита), поскольку O_2 в восстановленном состоянии легко реагирует с промежуточными компонентами дыхательной цепи [8]. Помимо дыхательной митохондриальной цепи, свободнорадикальные интермедиаты O_2 образуются в ферментативных реакциях, при аутоокислении моноаминов, синтезе простагландинов и лейкотриенов. Оксид азота (NO) и глутамат также принимают активное участие в развитии ОС [1—3].

Образующиеся в процессе ПОЛ гидроперекиси неустойчивы, их распад приводит к появлению вторичных и конечных продуктов ПОЛ, представляющих собой высокотоксичные соединения, которые также оказывают повреждающее действие на мембраны и клеточные структуры. Выход большого количества жирных кислот активирует цикл арахидоновой кислоты, что вызывает накопление ее вторичных продуктов — эйкозаноидов, способствующих агрегации форменных элементов крови и вазоконстрикции. Вследствие распада фосфолипидов образуется фактор активации тромбоцитов. Эйкозаноиды и фактор активации тромбоцитов обуславливают нарушения микроциркуляции, которые усугубляют ишемический процесс [9, 10]. Увеличение концентрации свободной арахидоновой кислоты ингибирует митохондриальное дыхание, а также оказывает непосредственное цитотоксическое действие. В настоящее время доказано, что механизмы, связанные с повреждающим действием активных форм O_2 , эволюционно закреплены и используются клеткой для осуществления апоптоза. Найдены гены, имеющие отношение к регуляции редокс-состояния клетки, а также к балансу генераторов активных форм O_2 и антиоксидантных защитных механизмов [11, 12].

Широко применяемый препарат мексидол по своей химической структуре является 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинатом. Его наиболее важными фармакологическими свойствами являются антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффекты, а также способность модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов и восстанавливать нейромедиаторный баланс [13, 14]. Мексидол реализует эффекты на двух уровнях — нейрональном и сосудистом. Действие препарата направлено прежде всего на процессы СРО в биомембранах и внутри клетки. Мексидол препятствует возникновению нарушений структурно-

функционального состояния биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Препарат повышает соотношение липид-белок, уменьшает вязкость мембран, увеличивая их текучесть. Данный эффект мексидола связан с его модулирующей активностью в отношении мембраносвязанных ферментов (Ca^{2+} -независимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепиновый, ГАМК, ацетилхолиновый) и способствует их связыванию с лигандами. Препарат также повышает концентрацию дофамина в головном мозге, обладает гиполипидемическим действием, снижает в плазме уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности.

Эффекты мексидола хорошо изучены в экспериментальных и клинических условиях. На базе Научного центра неврологии проведено исследование, посвященное изучению эффективности терапии мексидолом, у пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) на фоне течения метаболического синдрома [15].

Цель нашего исследования — изучение эффективности и безопасности применения мексидола на динамику неврологических проявлений заболевания, эмоционального статуса и качества жизни у больных с ХИМ.

Материал и методы

Основную группу составили 45 пациентов (24 мужчины и 21 женщина) с ХИМ [16], в амбулаторных условиях получавшие мексидол по следующей схеме лечения: по 500 мг в/в капельно 1 раз в сутки в течение 14 дней с последующим пероральным приемом по 500 мг (2 таблетки 2 раза в сутки) в течение 60 дней. Группу сравнения составили 30 больных (16 мужчин и 14 женщин) с ХИМ, сопоставимых по возрасту, характеру факторов риска и выраженности неврологических проявлений. Пациенты обеих групп получали базовую терапию, включающую антигипертензивные, антидиабетические, антитромбоцитарные препараты, коронаролитики. На протяжении всего курса не назначались вазоактивные, ноотропные, психотропные препараты. На период проведения исследования исключался прием лекарственных средств, обладающих антиоксидантным, вазоактивным и нейротрофическим действием. При отборе пациентов в исследование был применен метод рандомизации, исследование проводилось открытым методом.

Неврологический статус пациентов оценивали на момент включения в исследование (1-й визит), повторно на 14-е (2-й визит) и 74-е сутки наблюдения (3-й визит). Для оценки неврологического статуса применяли шкалы оценки двигательной активности у пожилых (ШОДА), выраженности депрессии Бека, качества жизни SF-36; скрининг-оценка психического статуса (MMSE), самооценки Шихана (PGI-I) [17, 18]. Обязательным было фиксирование и анализ возникших нежелательных явлений (НЯ).

Критерии включения: возраст от 55 до 85 лет, наличие клинических проявлений ХИМ, подтвержденной результатами нейровизуализационного исследования, наличие поражения церебральных артерий и вен. Все пациенты подтверждали свое участие в исследовании подписанием информированного согласия. Критерии исключения: перенесенный за 3 мес до начала исследования инсульт или за 1 мес — инфаркт миокарда, значения по ШОДА менее 21 балла и по MMSE менее 24 баллов, плохо контролируемая

артериальная гипертензия с артериальным давлением более 200/100 мм рт.ст., застойная сердечная недостаточность, онкологические заболевания, повышение уровня печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы) более чем в 1,5 раза, содержание креатинина в сыворотке >132,6 ммоль/л., одновременное участие в других клинических исследованиях и установленная индивидуальная непереносимость мексидола и его компонентов.

К первичным критериям эффективности были отнесены: балльная оценка по ШОДА, MMSE и SF-36. Вторичными критериями эффективности были выбраны значения по шкалам депрессии Бека, самооценки Шихана, а также анализ безопасности применения мексидола.

Результаты исследования обрабатывались с помощью компьютерных программ SPSS и Statistica. Критерий Колмогорова — Смирнова продемонстрировал, что распределение количественных показателей балльной оценки у пациентов в основной и контрольной группах не отличалось от нормального распределения ($p > 0,05$), поэтому статистический анализ изменений этих показателей проводился с помощью параметрических методов. Анализ и сопоставление изменений количественных показателей осуществлялся с помощью параметрического t -критерия Стьюдента. Вероятность ошибки 1 рода устанавливалась на уровне 5% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Больные обеих групп на момент начала исследования были сопоставимы по полу, возрасту и представленности факторов риска. В основной группе 35,1% пациентов имели артериальную гипертензию с длительностью течения $9,9 \pm 4,7$ года. Тяжелая и умеренная формы течения встречались в 22,2% случаев. Атеросклеротическое поражение сосудов мозга имелось у 25 (55,5%) пациентов, сочетание атеросклероза и артериальной гипертензии — у 14 (31,1%) больных. Изолированные гемодинамически значимые стенозы магистральных артерий головы — у 7 (15,5%) пациентов, сочетанное поражение магистральных и интракраниальных артерий — у 13 (28,9%) пациентов. У 18 (40,0%) пациентов выявлено сочетание атеросклеротического поражения сосудов мозга и сердца. Сочетание поражения трех сосудистых систем (мозга, сердца и нижних конечностей) наблюдалась у 5 (11,1%) пациентов.

На момент начала исследования (1-й визит) пациенты обеих групп имели сопоставимую выраженность неврологических симптомов. У них имелась пирамидная симптоматика в виде оживления и асимметрии сухожильных рефлексов, наличия аксиальных рефлексов, выявления легких парезов конечностей (у 44,4%), и у 43,3% соответственно больных группы сравнения, вестибулярно-атактические нарушения у 92,3 и 90,5% соответственно. При 1-м визите у всех больных, вошедших в исследование, выявлялись изменения в эмоциональной сфере в 77,8% (35 больных) — среднее значение по шкале депрессии Бека составило $14,42 \pm 1,71$ балла, в группе сравнения — $13,27 \pm 1,35$ балла.

Значения по ШОДА на момент включения в исследование у пациентов основной группы составили $25,8 \pm 1,9$ балла, при 2-м визите данный показатель имел тенденцию к нарастанию на 7,4 балла и составил $33,2 \pm 2,4$, а при 3-м визите достиг $38,7 \pm 2,1$ балла. В группе сравнения дина-

мика по ШОДА была незначительной и составила соответственно $25,5 \pm 1,8$; $26,2 \pm 1,9$ и $25,2 \pm 2,3$ балла (см. таблицу). Статистически достоверное положительное влияние мексидола на значения MMSE отмечено на 3-м визите в основной группе ($p < 0,05$) (см. таблицу). Среднее значение увеличилось на 3,5 балла от $24,8 \pm 0,9$ на 1-м визите (начало лечения) до $28,3 \pm 0,9$ на 3-м визите, по сравнению с группой сравнения — $25,1 \pm 1,1$ (1-й визит) и $25,6 \pm 0,8$ (3-й визит). Статистические различия между группами на 3-м визите были достоверно значимы ($p < 0,05$).

Выраженность двигательных и когнитивных нарушений уменьшалась соответственно положительной динамикой показателей качества жизни пациентов (шкала SF-36). Анализ динамики показателей по 8 подшкалам данного опросника качества жизни пациентов показал, что на 74-е сутки наблюдения у пациентов основной группы по сравнению с группой сравнения отмечалась положительная динамика. Наибольшая эффективность лечения мексидолом была отмечена по подшкалам «общее состояние здоровья», «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным и физическим состоянием» и «жизненная активность» ($p < 0,01$). Динамика оценки по подшкале «психическое здоровье» также выявила эффективность мексидола ($p < 0,05$), хотя результаты данного пункта опросника являются весьма субъективными при самостоятельной оценке пациентами своего состояния.

Показатели оценки результатов применения опросника SF-36 с пересчетом «полезности» (подсчет суммарного балла, получаемого агрегированием показателей подшкал оценки качества жизни по специальной программе) при 2-м визите у пациентов обеих групп составили соответственно $0,8 \pm 0,03$ и $0,6 \pm 0,02$ ($p < 0,05$), а к окончанию курса лечения (3-й визит) у больных основной группы показатель суммарного балла по шкале SF-36 достиг уровня $0,9 \pm 0,02$, в группе сравнения — $0,6 \pm 0,03$ ($p < 0,01$) (см. таблицу).

Таким образом, к окончанию исследования на 74-е сутки у пациентов основной группы по сравнению с группой сравнения достоверно уменьшилась выраженность нарушений двигательной активности по шкале ШОДА, нормализовался показатель оценки с пересчетом полезности по шкале качества жизни SF-36, а также отмечено достоверное улучшение средних показателей скрининг-оценки когнитивных функций по шкале MMSE.

При проведении анализа вторичных критериев эффективности выявлено, что мексидол оказывал положительное влияние на выраженность депрессии по шкале Бека. При сравнении результатов тестирования на 1-е сутки наблюдения и в конце исследования отмечались различия выраженности проявлений депрессии на 15,3 балла (относительный процент улучшения — 68,7%), по сравнению с группой сравнения — 3,1 (относительный процент улучшения — 16,9%). Сравнение результатов тестирования на 74-е сутки в двух группах выявило достоверное значимое различие ($p < 0,01$).

В основной группе, по сравнению с группой сравнения, отмечена положительная динамика в оценке своего состояния по шкале PGI-I. Так, к 14-м суткам наблюдения в основной группе значение составило $2,01 \pm 0,09$ балла, в группе сравнения — $2,9 \pm 0,11$ балла, а к окончанию курса лечения значения в обеих группах составили $0,9 \pm 0,07$ и $2,8 \pm 0,1$ балла соответственно ($p < 0,01$), что сви-

Динамика исследуемых показателей на фоне лечения

Шкала	Группа	До начала лечения (1-й визит)	На 14-е сутки (2-й визит)	<i>p</i>	На 74-е сутки (3-й визит)	<i>p</i>
MMSE	Основная	24,8±0,9	25,7±1,1	Н/д	28,3±0,9	<i>p</i> <0,05
	Сравнения	25,1±1,1	26,2±1,2		25,6±0,8	
ШОДА	Основная	25,8±1,9	33,2±2,4	<i>p</i> <0,05	38,7±2,1	<i>p</i> <0,01
	Сравнения	25,5±1,8	26,2±1,9		25,2±2,3	
SF-36	Основная	0,6±0,07	0,8±0,03	<i>p</i> <0,05	0,9±0,02	<i>p</i> <0,01
	Сравнения	0,5±0,05	0,6±0,02		0,6±0,03	

детельствовало о более выраженном эффекте в основной группе. Улучшение своего состояния с уменьшением или исчезновением симптомов отметили 42 (93,3,9%) пациента основной группы. Положительная оценка терапии мексидолом была дана и врачами-исследователями — в 91,1% случаев. В группе сравнения результат аналогичной оценки составил 36,7%.

Статистически достоверная положительная динамика влияния терапии мексидолом на выраженность неврологической симптоматики у больных основной группы сопровождалась возникновением минимального количества НЯ. У 1 (2,2%) пациента на фоне лечения было зафиксировано появление дискомфорта в эпигастральной области, с возникновением ощущения тошноты, и у 1

(2,2%) больного — развитие аллергической реакции в виде появления кожных высыпаний легкой степени выраженности. Данные НЯ быстро регрессировали на фоне приема антигистаминных препаратов.

Таким образом, результаты исследования применения мексидола по 500 мг в/в капельно 1 раз в сутки в течение 14 дней с последующим пероральным приемом по 500 мг (2 таблетки 2 раза в сутки) в течение 60 дней свидетельствуют о его клинической эффективности и безопасности применения у больных с ХИМ. Прием препарата сопровождается выраженным регрессом двигательных расстройств, эмоциональных нарушений и улучшением качества жизни пациентов с ХИМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Викторов И.В. Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга. Вестник Российской академии наук 2000; 63: 7: 1020—1028.
2. Раевский К.С., Башкатова В.Г., Ванин А.Ф. Роль оксида азота в глутаматергической патологии мозга. Вестник Российской академии наук 2000; 4: 5—10.
3. Крушинский А.А., Кузнецов В.С., Дьяконова В.Е. Влияние ингибиторов нейрональной и индуцибельной NO-синтазы на развитие геморрагического инсульта в эксперименте. Журн неврол и психиат (Инсульт) 2014; 114: 8: 21—27.
4. Chan P.H. In: Cellular Ailioxiant Defense Mechanisms. C.K. Chow ed. Boca Raton FL, CRC Press 1988; 89—109.
5. Wolfe L.S. Eicosanoids: prostaglandins, thromboxanes, leucotrienes and other derivatives of carbon-20 unsaturated fatty acids. J Neurochem 1982; 38: 1—14.
6. Packer L.L., Packer L., Prilipko Y., Cyirsten Y. Free Radicals in the Brain Aging, Neurological and Mental Disorders. Berlin Springer-Verlag 1992; 120.
7. Zhang F., White J.G., Iadecola C. Nitric Oxide Donors Increase Blood Flow and Reduce Brain Damage in Focal Ischemia: Evidence that Nitric Oxide is Beneficial in the Early Stages of Cerebral Ischemia. J of Cerebral Blood Flow and Metabolism 1994; 14: 217—226.
8. Chen S.T. A model of focal ischemic stroke in the rat: reproducible extensive cortical infarction. Stroke 1986; 17: 738.
9. Chen P., Goldberg D.E., Kolb B. Inosine induces axonal rewiring and improves behavioral outcome after stroke. Proc Nat Acad Sci USA 2002; 99: 9031—9036.
10. Garcia J.H., Liu K.F., Yoshida Y. Influx of leukocytes and platelets in an evolving brain infarct (Wistar rat). Am J Pathol 1994; 144: 188—199.
11. Iadecola C. Mechanisms of cerebral Ischemic damage. In: Cerebral Ischemia (Wolfgang Walzed.). New Jersey. Totowa, Humana Press 1999; 3: 33.
12. Wang Y. Bone morphogenetic protein-6 reduces ischemia-induced brain damage in rats. Stroke 2001; 32: 2170—2178.
13. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журн неврол и психиатр 2012; 12: 86—90.
14. Воронина Т.А. Новые направления поиска новых психотропных препаратов (проблемная статья). Вестник РАМН 1998; 1: 16—21.
15. Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. Журн неврол и психиатр 2012; 12: 11: 21—26.
16. Левин О.С. Диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии. Метод пособие 8.
17. Белова А.Н. Шкалы, тесты, опросники в неврологии и нейрохирургии. М: Антидор 2004; 155.
18. Тесты и шкалы в неврологии: руководство для врачей. Под ред. А.С. Кадыкова, Л.С. Манвелова. М.: МЕДпресс-информ 2015; 224.