

Исследование эффективности и безопасности применения Мексидола и Мексидола Форте 250 у больных с хронической ишемией мозга

© В.А. КУТАШОВ, О.В. УЛЬЯНОВА

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение эффективности и безопасности терапии Мексидолом, назначаемым внутривенно капельно (500 мг 1 раз в день) в течение 14 дней, с последующим пероральным приемом Мексидола Форте 250 по 250 мг 3 раза в день в течение 60 дней у больных с хронической ишемией мозга (ХИМ).

Материал и методы. В исследовании включены 56 пациентов с ХИМ, развившейся на фоне сочетания артериальной гипертензии и атеросклероза. Оценивали результаты физикальных методов обследования (уровень артериального давления, частота сердечных сокращений и др.), динамику жалоб, показатели по шкалам общего клинического впечатления (CGI), MoCa, астении MFI 20, тревоги и депрессии Гамильтона, Тиннетти.

Результаты и заключение. Результаты исследования показали эффективность и безопасность внутривенного введения Мексидола с последующим пероральным приемом Мексидола Форте 250. Указанная схема терапии способствовала регрессу объективной и субъективной симптоматики ХИМ, приводила к улучшению в эмоциональной, когнитивной и двигательной сферах.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, атеросклероз, артериальная гипертензия, двигательные расстройства, когнитивные нарушения, Мексидол, Мексидол Форте 250.

Информация об авторах:

Ульянова О.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2754-2670>

Куташов В.А. — e-mail: kutash@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2754-2670>

Как цитировать:

Куташов В.А., Ульянова О.В. Исследование эффективности и безопасности применения Мексидола и Мексидола Форте 250 у больных с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(12 вып. 2):89-92. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911289>

The study of the efficacy and safety of Mexidol and Mexidol Forte in patients with chronic cerebral ischemia

© V.A. KUTASHOV, O. V. ULYANOVA

Voronezh State Medical University. N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

Abstract

Objective. To study the efficacy and safety of Mexidol used intravenously (500 mg 1 time per day) for 14 days, followed by the oral administration of Mexidol Forte 250 in a dose of 250 mg 3 times a day for 60 days, in patients with chronic cerebral ischemia (CCI).

Material and methods. The study included 56 patients with CCI due to a combination of hypertension and atherosclerosis. The results of physical examinations (control of blood pressure, heart rate etc.), dynamics of complaints, scores on CGI, MoCa, MFI-20, HRSD, HARS and the Tinetti test were evaluated.

Results and conclusion. The high level of efficacy and safety of intravenous injections of Mexidol followed by the oral administration of Mexidol Forte 250 are demonstrated. This scheme of therapy contributes to a significant decrease in the objective and subjective symptoms of CCI, leads to improvements in the emotional, cognitive and motor spheres.

Keywords chronic brain ischemia, atherosclerosis, arterial hypertension, motor disorders, cognitive disorders, Mexidol, Mexidol Forte 250.

Информация об авторах:

Ульянова О.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2754-2670>

Куташов В.А. — e-mail: kutash@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2754-2670>

To cite this article:

Kutashov VA, Ulyanova OV. The study of the efficacy and safety of Mexidol and Mexidol Forte 250 in patients with chronic cerebral ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(12 vyp 2):89-92. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911289>

Автор, ответственный за переписку: Куташов В.А. — e-mail: kutash@mail.ru

Corresponding author: Kutashov V.A. — e-mail: kutash@mail.ru

Введение

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) — одна из ведущих причин инвалидизации и смертности в мире [1—4]. В развитых странах показатель смертности при данной патологии достигает 60% от общей смертности. Основные факторы риска ЦВЗ — артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, гиподинамия, атеросклероз и др. Как правило, у одного больного отмечается сочетание сразу нескольких факторов риска [5]. Хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) — одна из наиболее частых форм ЦВЗ, распространенность ХИМ превышает 700 на 100 000 населения [3].

К основным дезадаптирующим проявлениям ХИМ относятся снижение памяти, эмоциональные расстройства, двигательные нарушения [6]. При значительных когнитивных нарушениях пациент часто предъявляет незначительное количество жалоб, и субъективное восприятие больным своего расстройства не является показателем тяжести заболевания [6, 7]. Гипоксия при ХИМ ведет к нарушению аэробного энергообразования вследствие дисфункции митохондрий [8]. Происходит увеличение продукции активных форм кислорода, снижение запаса эндогенных антиоксидантов, активизация перекисного окисления липидов, в итоге — гибель клетки [4, 9]. Нарушение функций митохондрий является причиной развития окислительного стресса (ОС) — процесса образования активных форм кислорода — супероксидов и перекиси водорода, окислителей. При ишемии происходит резкое усиление окислительных процессов, что в сочетании с недостаточностью системы антиоксидантной защиты приводит к развитию ОС. ОС активирует процессы апоптоза, происходит синтез нейротрофинов, которые входят в систему защитных процессов ЦНС и приводят к включению процессов нейропластичности [3].

Основными направлениями терапии ХИМ являются коррекция АГ, гиперлипидемии, назначение антиагрегантов [2, 7]. При наличии стенозирующих процессов брахиоцефальных артерий могут быть эффективными реконструктивные вмешательства на сосудах. Проведенные исследования не выявили убедительной связи между коррекцией факторов сосудистого риска и снижением уровня когнитивных нарушений, что требует поиска других направлений терапии [2, 5]. Перспективным методом является назначение нейропротекторов с антиоксидантными свойствами [7, 10].

Доказана эффективность и безопасность применения этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидол, Мексидол Форте 250) [8]. Механизм его действия обусловлен мембранопротекторным и антиоксидантным воздействием [9, 10]. Мексидол оказывает воздействие на различные звенья патобиохимического каскада. К эффектам препарата относятся усиление активации аэробного гликолиза, стимуляция митохондриального энергосинтеза, нормализация реологических качеств крови, антиатерогенное действие. В результате повышается ишемическая сопротивляемость организма, улучшается сосудистая микроциркуляция головного мозга [7, 9].

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности терапии Мексидолом, назначаемого внутривенно капельно (500 мг 1 раз в день) в течение 14 дней с последующим пероральным применением Мексидола Форте 250 по 250 мг 3 раза в день в течение 60 дней у больных с ХИМ.

Материал и методы

В исследовании принимали участие 56 пациентов с ХИМ, развивавшейся на фоне сочетания АГ и атеросклероза, находящихся на амбулаторном лечении в Европейской клинике «Сиена-Мед», клинической базе кафедры неврологии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко.

Критерии включения в исследование:

- возраст от 45 до 75 лет;
- диагноз ХИМ, верифицированный методами нейровизуализации (магнитно-резонансная томография);
- стабильное течение заболевания не менее 1 мес до скрининга;

- наличие у пациентов сочетания АГ и атеросклероза;
- отсутствие лекарственной терапии препаратами вазоактивного, ноотропного, нейротрофического и антиоксидантного действия, в том числе с действующим веществом этилметилгидроксипиридина сукцинат за 3 мес до включения в исследование.

Пациенты 1-й группы ($n=26$, 9 мужчин и 17 женщин) получали Мексидол внутривенно капельно (500 мг 1 раз в день) в течение 14 дней с последующим приемом Мексидола Форте 250 по 250 мг 3 раза в день в течение 60 дней. Больные 2-й группы ($n=30$, 12 мужчин и 18 женщин) получали только базисную терапию (антигипертензивная, гиполипидемическая, антиагрегантная).

АГ и атеросклероз были диагностированы у пациентов, согласно рекомендациям Минздрава РФ, на основании клинических критериев, физикального, инструментального и лабораторного обследований (определение концентрации в крови общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, индекса атерогенности; электрокардиография). Состояние пациентов оценивали в 1-й, 14-й и 74-й дни наблюдения. Критериями оценки эффективности проводимой терапии являлись результаты физикальных методов обследования (уровень артериального давления, частота сердечных сокращений и др.), динамика жалоб пациентов, показатели по шкалам общего клинического впечатления (CGI), MoCA, астении MFI 20, тревоги и депрессии Гамильтона, Тиннетти.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в программном пакете MSExcel. Рассчи-

Таблица 1. Динамика астенического синдрома в (шкала MFI 20, баллы, Me [Qн; Qв])

Table 1. Динамика астенического синдрома в (шкала MFI 20, баллы, Me [Qн; Qв])

Визит	1-я группа	2-я группа
1-й	70,5 [69,4; 71,6]	64,6 [63,8; 65,4]
2-й	52,56 [51,75; 53,37]	59,34 [58,43; 60,25]
3-й	41,45 [40,74; 42,46]	54,21 [52,98; 55,44]

Таблица 2. Динамика двигательной активности (шкала Тиннетти, баллы, Me [Qн; Qв])

Table 2. Динамика двигательной активности (шкала Тиннетти, баллы, Me [Qн; Qв])

Группа	1-й визит	2-й визит	3-й визит
1-я	27,9 [26,2; 29,6]	35,3 [33; 37,6]	39,5 [37; 42]
2-я	25,7 [23,8; 27,6]	26,2 [24; 28,12]	25,8 [23,5; 28,1]

Таблица 3. Динамика показателей депрессии и тревоги (шкала тревоги и депрессии Гамильтона, HADS, баллы, Ме [Qн; Qв])
Table 3. Динамика показателей депрессии и тревоги (шкала тревоги и депрессии Гамильтона, HADS, баллы, Ме [Qн; Qв])

Показатель	1-й визит (1-й день)		2-й визит (14-й день)		3-й визит (74-й день)	
	основная группа Ме (Qв; Qн)	группа сравнения Ме (Qв; Qн)	основная группа Ме (Qв; Qн)	группа сравнения Ме (Qв; Qн)	основная группа Ме (Qв; Qн)	группа сравнения Ме (Qв; Qн)
Медиана балла по HADS	17 (15,2; 18,64) 16,91±1,73	22,81 (21,58; 24,04) 22,81±1,23	13 (11,68; 14,54) 13,11±1,43	17 (15,86; 18,36) 17,11±1,25	8,7 (7,33; 10,0) 8,67±1,34	16,4 (14,38; 18,44) 16,41±2,03
Подшкала депрессии	7,7 (5,8; 9,5) 7,67±1,87	12,75 (11,6; 13,88) 12,75±1,13	6,5 (4,7; 8,4) 6,53±1,83	10,3 (8,6; 12,1) 10,34±1,73	4,0 (3,0; 5,0) 4,01±1,03	9,05 (7,12; 10,98) 9,05±1,93
Подшкала тревоги	9,0 (7; 11) 9,01±2,02	11,78 (10,7; 12,86) 11,78±1,08	7,65 (6,47; 8,8) 7,65±1,18	10,9 (9,9; 11,94) 10,91±1,03	4,5 (3,15; 5,86) 4,51±1,35	9,3 (7,47; 11,2) 9,34±1,87

тывали показатели описательной статистики: медиану (Ме), максимальное и минимальное значения, нижний (Qн) и верхний (Qв) квартили. Статистическую значимость различий в исследуемых группах определяли с использованием непараметрических статистических критериев Манна—Уитни.

Результаты

Все пациенты, участвующие в программе исследования, завершили полный курс терапии. На момент начала исследовательской программы (1-е посещение) у больных обеих групп имелась сопоставимая выраженность неврологической симптоматики. Превалировали жалобы астенического характера — 52 (92,8%), легкие вестибулоатактические и координаторные расстройства — 45 (80,4%), психоэмоциональные нарушения — 44 (78,6%) соответственно.

Уровень выраженности астенической симптоматики свидетельствовал о наличии значительной астении (табл. 1). Ко 2-му визиту ее выраженность значительно снизилась у пациентов 1-й группы. К концу курса терапии положительная динамика сохранялась. У пациентов 1-й группы симптомы астенического синдрома практически нивелировались.

При оценке двигательной активности в 1-й группе ко 2-му визиту наблюдали рост показателя на 26,5% от исходного уровня, а к 3-му — на 41,6% (табл. 2). У пациентов 2-й группы подобной динамики не отмечено. У больных 1-й группы имела место выраженная положительная динамика жалоб (головная боль, головокружения, диссомния и др.). При оценке по шкале CGI у 47,8% больных 1-й группы имел место отличный эффект, у 40,2% — хороший, у 12,0% — удовлетворительный. Отсутствие эффекта или негативный эффект ни у одного больного не отмечен.

По шкале HADS и шкале депрессии отмечается значительное улучшение состояния среди пациентов основной

группы (табл. 3). Показатели когнитивной сферы по шкале MoCA выросли в среднем на 3,78 балла (16,11% от исходного уровня). Максимальный рост выявлен среди следующих показателей: память (28,23%), внимание (23,56%), зрительно-конструктивные навыки (17,56%) ($p < 0,005$).

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности последовательной терапии препаратом Мексидол Форте 250 у пациентов с ХИМ на фоне АГ и атеросклероза и позволяют констатировать следующее:

1. Курс лечения с использованием инъекций Мексидола с дальнейшим назначением перорального приема Мексидола Форте 250 привел к достоверному восстановлению когнитивных и двигательных функций.

2. Отмечено положительное воздействие на психоэмоциональную сферу (улучшение настроения, снижение уровня тревоги, повышение психической и физической активности).

3. Наблюдали хорошую переносимость препарата больными, отсутствие каких-либо неблагоприятных побочных реакций при продолжительном курсе терапии. Кроме того, прием 1 таблетки 250 мг вместо 2 таблеток по 125 мг способствовал повышению комплаентности пациентов.

4. Использование Мексидола в новой апробированной последовательности по схеме: 500 мг внутривенно (1 раз в день) с последующим пероральным приемом Мексидола Форте 250 в дозе 250 мг (3 раза в день) следует рекомендовать к широкому использованию в клинической практике для лечения пациентов с ХИМ, развившейся на фоне АГ и/или атеросклероза.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. 2019;131. *Arterial hypertension in adults. Clinical recommendations. 2019;131. (In Russ.)*.
2. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(12):86-90. Voronina TA. Mexidol: spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(12):86-90. (In Russ.)
3. Гусев Е.И., Чуканова Е.И., Чуканова А.С. *Хроническая цереброваскулярная недостаточность (факторы риска, патогенез, клиника, лечение)*. М.: АСТ 345; 2018. Gusev EI, Chukanova EI, Chukanova AS. *Chronic cerebrovascular insufficiency (risk factors, pathogenesis, clinical features, treatment)*. М.: AST 345; 2018.
4. Ковальчук В.В. Влияние Мексидола на неврологический дефицит, социально-бытовую адаптацию и синдромы неглекта и «оттапливания» у пациентов после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(12-2):52-57.

- Kovalchuk VV. influence of Mexidol on neurological deficit, social adaptation and syndromes of neglect and «repulsion» in patients after stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(12-2):52-57. (In Russ.).
5. Ковальчук В.В., Скоромец А.А. Возможности Мексидола при восстановлении пациентов после инсульта. *Медлайн-экспресс*. 2009;203:4-6. Kovalchuk VV, Skoromets AA. possibilities of Mexidol in recovery of patients after stroke. *Medline Express*. 2009;203:4-6. (In Russ.).
 6. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В., Агафьина А.С., Голиков К.В., Богданов Э.И., Якупова А.А., Рошкковская Л.В., Лукиных Л.В., Локштанова Т.М., Повереннова И.Е., Шепанкевич Л.А. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИ-КА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3-2):55-65. Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, Melnikova EV, Agafina AS, Golikov KV, Bogdanov EI, Yakupova AA, Roshkovskaya LV, Lukinykh LV, Lokshanova TM, Poverennova IE, Shchepankevich LA. Results of a randomized double-blind multicenter placebo-controlled parallel-group study of the efficacy and safety of Mexidol in long-term sequential therapy in patients in the acute and early recovery periods hemispheric Ischemic stroke (Epic). *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(3-2):55-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>
 7. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(11):21-26. Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV. Chronic cerebrovascular diseases on the background of metabolic syndrome: new approaches to treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(11):21-26. (In Russ.).
 8. 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 Mexidol FORTE 250 in sequential therapy in patients with chronic brain ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(9):39-45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911909139>
 9. Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И. Результаты исследования эффективности и безопасности применения мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(2):71-74. Chukanova EI, Chukanova AS, Mamaeva HI. Results of the study of the efficacy and safety of Mexidol in patients with chronic brain ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(2):71-74. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20151152171-74>
 10. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Крылов В.А., Соловьева Э.Ю., Федин А.И. Фармакоэкономический анализ нейропротекторов, применяемых в терапии ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(7):60-68. Yagudina RI, Kulikov AYU, Krylov VA, Solovieva EYu, Fedin AI. Pharmacoeconomical analysis of neuroprotectors used in the therapy of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(7):60-68. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911907160>

Поступила

Received

Принята к печати

Accepted