

Исследование эффективности и безопасности лекарственного препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах

© М.А. ЛОСКУТНИКОВ, М.А. ДОМАШЕНКО, Т.М. ВАКИН, И.А. ТРУШИНА, В.И. КОНСТАНТИНОВ, О.С. ПРОСКУРЯКОВА, Е.П. ШУКИНА

АНО «Центральная клиническая медико-санитарная часть», Магнитогорск, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность последовательной терапии препаратами Мексидол (раствор для в/в и в/м введения) и Мексидол ФОРТЕ 250 (таблетки, покрытые оболочкой) у пациентов с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах.

Материал и методы. На момент окончания курса терапии были оценены динамика по модифицированной шкале Рэнкина (mRS), результаты тестирования по шкалам инсульта Национального института здоровья (NIHSS), индекса Бартел (BI), мон-реальной шкалы оценки когнитивных функций (MoCa), опросника Бэка (BDI), опросника оценки качества жизни (EQ-5D).

Результаты и заключение. Последовательная длительная терапия препаратами Мексидол в дозировке 500 мг/сут в течение 14 дней (фаза насыщения) и Мексидол ФОРТЕ 250 по 250 мг 3 раза в сутки в течение 60 дней (фаза максимизации терапевтического эффекта) предоставляет дополнительные возможности для более полного восстановления в остром и раннем восстановительном периодах полушарного инсульта (повышает качество жизни, улучшает восстановление двигательных и когнитивных функций).

Ключевые слова: полушарный ишемический инсульт, Мексидол Форте 250, острый и ранний восстановительный периоды, качество жизни.

Информация об авторах:

Лоскутников М.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0179-2735>

Домашенко М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3054-1567>

Вакин Т.М. — <https://orcid.org/0000-0001-5693-5313>

Трушина И.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5001-5927>

Константинов В.И. — <https://orcid.org/0000-0003-1681-4773>

Проскурякова О.С. — <https://orcid.org/0000-0002-8961-5751>

Шукина Е.П. — <https://orcid.org/0000-0003-4076-6935>; e-mail: schcukina78@gmail.com

Автор, ответственный за переписку: Шукина Елена Павловна — e-mail: schcukina78@gmail.com

Как цитировать:

Лоскутников М.А., Домашенко М.А., Вакин Т.М., Трушина И.А., Константинов В.И., Проскурякова О.С., Шукина Е.П. Исследование эффективности и безопасности лекарственного препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(10):1–5. <https://doi.org/10.17116/jnevro20201201011>

The trial of the efficacy and safety of sequential therapy with mexidol forte 250 in acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke

© М.А. LOSKUTNIKOV, М.А. DOMASHENKO, Т.М. VAKIN, И.А. TRUSHINA, В.И. KONSTANTINOV, О.С. PROSKURYAKOVA, Е.П. SHCHUKINA

Magnitogorsk Iron&Steel Clinical Hospital, Magnitogorsk, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the efficacy and safety of sequential therapy with mexidol (solution for intravenous and intramuscular injections) and mexidol forte 250 (coated tablets) in acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke.

Material and methods. The changes in scores on the modified Rankin Scale (mRs) (primary endpoint), the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), the Bartel Index (BI), the Montreal Cognitive Assessment (MoCa), the Beck Depression Inventory (BDI), the EuroQol Quality of Lives Scale (EQ-5D) were assessed in the end of treatment (secondary endpoint).

Results and Conclusion. Prolonged and sequential therapy with mexidol at the dose 500 mg daily during 14 days (saturation phase) and mexidol forte 250 at the dose of 250 mg three times a day during 60 days (maximum therapeutic effect) provides additional opportunities for a more complete recovery in acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (increases quality of life, improves movement and cognitive functions).

Keywords: hemispheric ischemic stroke, mexidol forte 250, acute and early recovery stages, quality of life.

Information about authors:

Loskutnikov M.A. — <https://orcid.org/0000-0003-0179-2735>

Domashenko M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3054-1567>

Vakin T.M. — <https://orcid.org/0000-0001-5693-5313>

Trushina I.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5001-5927>

Konstantinov V.I. — <https://orcid.org/0000-0003-1681-4773>

Proskuryakova O.S. — <https://orcid.org/0000-0002-8961-5751>

Shchukina E.P. — <https://orcid.org/0000-0003-4076-6935>; e-mail: schukina78@gmail.com

Corresponding author: Schchukina E.P. — e-mail: schukina78@gmail.com

To cite this article:

Loskutnikov MA, Domashenko MA, Vakin TM, Trushina IA, Konstantinov VI, Proskuryakova OS, Shchukina EP. The trial of the efficacy and safety of sequential therapy with mexidol forte 250 in acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(10):1–5. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20201201011>

Болезни системы кровообращения мозга являются важной социально-медицинской и экономической проблемой. Четверть пациентов с заболеваниями нервной системы составляют больные с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК). ОНМК составляют $\frac{1}{3}$ часть от общей смертности, занимают второе место после смертности от ишемической болезни сердца. Среди российских мужчин трудоспособного возраста смертность от инсульта была в 5 раз выше по сравнению с США [1, 2].

Первое место среди всех причин первичной инвалидности ежегодно занимает острый инсульт [3].

Высокая частота инвалидизации пациентов после инсульта приводит к потере трудоспособности, ограничениям в повседневной жизни. Ежегодно в Российской Федерации регистрируется до 450 тыс. новых случаев инсультов, в Челябинской области — около 1000 пациентов с острым инсультом. Пациент, перенесший инсульт, нуждается в длительной реабилитации, оставаясь на инвалидности до восстановления утраченных функций. При этом к труду возвращаются лишь 12–20% пациентов, т.е. инвалидизация составляет 80% и более [4].

Значительные средства расходуются на лечение острого инсульта, реабилитацию и вторичную профилактику. В США на оказание медицинской помощи при инсультах за 2019 г. израсходовано 3,9 млрд долларов, в Финляндии — 1,2 млрд долларов, а в России — 0,9 млрд долларов [5].

Гиперперфузия при ишемических инсультах и перифокальные изменения при внутримозговых гематомах запускают ишемический каскад. Скорость развития ишемического каскада при острых расстройствах кровообращения измеряется минутами и приводит к деполяризации нейронов и апоптозу, поэтому важно прервать ишемический каскад. Мультимодалный препарат Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) подавляет оксидантный стресс, ингибируя процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и повышая активность антиоксидантных ферментов, а также снижает энергодефицит, так как входящий в его состав сукцинат в условиях гипоксии окисляется дыхательной цепью и запускает аэробный гликолиз, т.е. воздействует на механизмы ишемического каскада. Мексидол рекомендован стандартами РФ для лечения

инсульта с момента развития ОНМК и на всех этапах оказания помощи [6].

С помощью применения препарата Мексидол достигается основная цель лечения пациентов с ишемическим инсультом — разрыв цепи ишемического каскада [7–9].

Общепризнанный нейтроцитопротектор Мексидол обладает антиоксидантным и антигипоксикантным действием в области ишемии (подавляет развитие глутаматиндуцируемой нейротоксичности), снижает выраженность дисфункции эндотелия, увеличивает соотношение простаглицлин/тромбоксан А₂, понижает АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, тормозит синтез лейкотриенов, что приводит к восстановлению реологических свойств крови [10].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ЭПИКА доказана эффективность и безопасность длительной последовательной терапии ишемического инсульта препаратом Мексидол [7, 8].

В исследовании ЭПИКА при терапии Мексидолом показано достоверное уменьшение симптомов и функциональных нарушений. В ходе терапии Мексидолом отмечалось достоверно более выраженное по сравнению с плацебо улучшение жизнедеятельности, измеренное по модифицированной шкале Рэнкина. На момент окончания терапии уровень жизнедеятельности был достоверно выше в группе терапии Мексидолом. Восстановление, соответствующее 0–2 баллам по модифицированной шкале Рэнкина, отмечалось у 96,7% пациентов в группе Мексидола и 84,1% — в группе плацебо ($p=0,039$). На момент окончания терапии неврологический дефицит был достоверно ниже в группе терапии Мексидолом при тестировании по шкале Национального института здоровья по сравнению с плацебо. Положительное воздействие терапии Мексидолом отмечено у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом. Терапия Мексидолом способствовала достоверному повышению качества жизни, начиная уже со 2-го визита. Подавляющее большинство пациентов в группе терапии Мексидолом отмечали, что у них не возникает никаких проблем с передвижением, самообслуживанием, выполнением повседневных дел, не испытывали боли и дискомфорта, тревоги и депрессии [7, 8].

Цель настоящего исследования — оценка эффективности и безопасности последовательной терапии препаратом Мексидол в дозе 500 мг в/в капельно 14 дней (фаза насыщения) с последующим переходом на таблетированную форму Мексидол ФОРТЕ 250 по 250 мг 3 раз в сутки в течение 60 дней (фаза максимизации терапевтического эффекта) у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта.

Материал и методы

В проспективное наблюдательное исследование включили 50 пациентов с ишемическим инсультом. *Критерии включения* пациентов в исследование служил впервые развившийся ишемический инсульт атеротромботического генеза в системе внутренней сонной артерии, подтвержденный методом магнитно-резонансной томографии головного мозга, оценка по шкале Рэнкина составляла 3 балла и более, по шкале NIHSS — 9 баллов и более, по шкале Глазго — 15 баллов. *Критерии не включения* в исследование: проведение тромболитической терапии, стеновый инсульт, сенсомоторная афазия. Пациенты были разделены методом случайной выборки на две группы. Первую группу составили 25 человек: 7 мужчин (средний возраст $63,4 \pm 2,5$ года) и 18 женщин (средний возраст $58,2 \pm 2,8$ года); продолжительность терапии Мексидолом 2,5 мес. В первые 14 дней пациенты получали Мексидол 500 мг/сут внутривенно капельно ежедневно, с последующим применением препарата Мексидол ФОРТЕ 250, таблетки, покрытые оболочкой, по 1 таблетке 250 мг 3 раза в сутки (суточная доза 750 мг) в течение 60 дней. Применение Мексидола проводилось на фоне базисной терапии. Вторую группу составили 25 человек:

5 мужчин (средний возраст $60,2 \pm 3,1$ года) и 20 женщин (средний возраст $61,6 \pm 1,8$ года), получающие базисную терапию без Мексидола. Всем 50 пациентам в остром и раннем восстановительном периодах проводилась базисная терапия согласно текущим клиническим рекомендациям, а также лечение сопутствующих заболеваний. Оценка неврологических нарушений (двигательных, чувствительных, когнитивных), а также качества жизни и трудоспособности производилась на 1, 15, 24 и 74-е сутки от начала развития ИИ.

Безопасность лечения оценивали по частоте и выраженности нежелательных явлений.

Результаты тестирования и количественных критериев описаны с помощью среднего арифметического (M), стандартного отклонения (SD), достоверность принимали при 95% доверительном интервале. Оценка динамики для каждой группы была проведена с помощью критерия Фридмана. Сравнение значений показателей между группами на каждом визите проведено с помощью непараметрического U -критерия Манна—Уитни. Непараметрический T -критерий Вилкоксона для зависимых выборок (сравнительная оценка исходных и конечных характеристик) оценивал статистически значимые различия в динамике между визитами в каждой группе пациентов.

Результаты и обсуждение

Все пациенты, включенные в исследование, завершили терапию. Группы были сопоставимы по исходным клиническим характеристикам (табл. 1).

При оценке по модифицированной шкале Рэнкина выявлена положительная динамика в обеих группах: в 1-й группе изменение балла между первым и последним визитом составило $2,3 \pm 0,7$, во 2-й группе — $2,0 \pm 0,8$ ($p=0,023$), что свидетельствует о более выраженной положительной динамике восстановления утраченной трудоспособности в группе пациентов, получающих Мексидол, по сравнению с группой пациентов без Мексидола.

Положительная динамика отмечалась в обеих группах при оценке по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS). На последнем визите наблюдалась статистически значимая разница между группами терапии по значению суммы баллов по шкале инсульта NIHSS: в 1-й группе $3,2 \pm 1,5$ балла, во 2-й группе среднее значение было выше — $3,9 \pm 1,7$ балла ($p=0,035$) (табл. 2).

При тестировании с использованием опросника депрессии (BDI), а также при определении индекса Бартел (BI) обе группы пациентов выявили положительную динамику между первым и последним визитами.

При тестировании с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCa) наблюдалась

Таблица 1. Исходные клинические характеристики обследуемых пациентов ($M \pm SD$)

Шкала	1-я группа	2-я группа
Модифицированная шкала Рэнкина, баллы	$3,5 \pm 0,5$	$3,4 \pm 0,5$
Шкала инсульта Национального института здоровья, баллы	$11,4 \pm 1,8$	$11,2 \pm 1,7$
Опросник когнитивных нарушений Моса, n		
без выраженных нарушений	17	18
выраженные нарушения	8	7
Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCa)	$18,2 \pm 5,4$	$18,3 \pm 5,8$
Индекс Бартел, баллы	$37 \pm 9,6$	$38,4 \pm 9,4$

Таблица 2. Результаты тестирования по шкале NIHSS, баллы

	$M \pm SD$	1-й визит (1-й день)	2-й визит (15-й день)	3-й визит (24-й день)	4-й визит (74-й день)
1-я группа ($n=25$)		$11,4 \pm 1,8$	$7,7 \pm 2,3$	$4,2 \pm 2,3$	$3,2 \pm 1,5$
2-я группа ($n=25$)		$11,2 \pm 1,7$	$8,4 \pm 2,1$	$4,9 \pm 2,4$	$3,9 \pm 1,7$
p^* (критерий Манна—Уитни) сравнение значений между группами		0,586	0,301	0,129	0,035

Примечание. Здесь и в табл. 4. Критерий Фридмана (оценка динамики) $p^* < 0,001$ для обеих групп; T -критерий Вилкоксона (сравнительная оценка исходных и конечных характеристик) $p^* < 0,001$ для обеих групп.

Note. Here and on table 4. Friedman test (dynamics assessment) $p^* < 0,001$ for both groups; Wilcoxon T -test (comparative assessment of initial and final characteristics) $p^* < 0,001$ for both groups.

Таблица 3. Результаты тестирования по MoCa, баллы

Table 3. The results testing on the MoCa, points

<i>M±SD</i>	1-й визит (1-й день)	2-й визит (15-й день)	3-й визит (24-й день)	4-й визит (74-й день)
1-я группа (<i>n</i> =25)	18,2±5,4	21,2±5,8	21,1±6,3	22,1±6,1
2-я группа (<i>n</i> =25)	18,3±5,8	19,6±7,6	20,5±7,2	21,1±7,5
<i>p</i> * (критерий Манна—Уитни) сравнение значений между группами	0,325	0,315	0,305	0,043

Таблица 4. Результаты тестирования по опроснику качества жизни EQ-5D, баллы

Table 4. The results testing on the EuroQol Quality of Lifes Scale (EQ-5D), points

<i>M±SD</i>	1-й визит (1-й день)	2-й визит (15-й день)	3-й визит (24-й день)	4-й визит (74-й день)
1-я группа (<i>n</i> =25)	53,6±17,4	71,6±15,8	76,7±16,3	83,8±15,5
2-я группа (<i>n</i> =25)	53,8±20,3	64,4±17,6	74,3±17,2	78,2±17,5
<i>p</i> * (критерий Манна—Уитни) сравнение значений между группами	0,305	0,055	0,050	0,043

положительная динамика в обеих группах. Оценка когнитивных функций по шкале MoCa увеличилась в среднем на 3,9 балла от исходного уровня в первой группе пациентов, на 2,9 балла во второй группе; различия значений между группами на 4-м визите статистически достоверны ($p=0,043$) (табл. 3).

При тестировании по опроснику качества жизни EQ-5D наблюдалась значимая динамика ($p<0,001$) между значениями на 1-м и 4-м визитах в обеих группах ($p<0,001$). Статистически значимая разница между группами зафиксирована со 2-го визита, при этом к последнему визиту различия между группами стали более значимыми (табл. 4).

Переносимость терапии Мексидолом расценена как хорошая; зарегистрировано 1 нежелательное явление в виде диспептических явлений (изжога) на 3-и сутки приема Мексидол ФОРТЕ, которые прошли самостоятельно

на 7-е сутки приема Мексидол ФОРТЕ и не потребовали отмены препарата и дополнительного лечения.

Таким образом, целесообразно рекомендовать длительную и последовательную терапию Мексидолом пациентам в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта: сначала инъекции препарата Мексидол по 500 мг в/в капельно в течение 14 дней (фаза насыщения), с последующим переходом на таблетированную форму препарата Мексидол ФОРТЕ 250 по 250 мг 3 раза в сутки 60 дней (фаза максимизации терапевтического эффекта) в целях улучшения качества жизни, уровня жизнедеятельности и уменьшения функциональных нарушений при высоком профиле безопасности препарата.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1. *Инсульт. Руководство для врачей.* Под ред. Стаховской Л.В., Котова С.В. 2-е изд., доп. и перераб. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2018.
Stroke. Guide for doctors. Edited by Stakhovskaya L.V., Kotov S.V. 2-e ed., rev. and extra. М.: ООО «Medical informative agency»; 2018. (In Russ.).
2. European Cardiovascular Disease Statistics, 2017.
<http://www.ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf>
3. *Инсульт: современные технологии диагностики и лечения: Руководство для врачей.* Под ред. Пирадова М.А., Танашян М.М., Максимовой М.Ю. 3-е изд., доп. и перераб. М.: МЕДпресс-информ; 2018.
Stroke: modern technologies of diagnostic and treatment: A guide for doctors. Edited by Piradov MA, Tanashian MM, Maksimova MYu. М.: MEDpress-inform; 2018. (In Russ.).
4. 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):74-82.
Yagudina RI, Kulikov AYu, Krylov VA, Solovieva EYu, Fedin AI. Pharmacoeconomic analysis of the neuroprotective medicines in the treatment of ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* 2019;119(7):74-82. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro201911907160>
5. Evers SMAA, Ament AJHA, Blaauw G. Economic Evaluation in Stroke Research. *Stroke.* 2000;31(5):1046-1053.
<https://doi.org/10.1161/01.str.31.5.1046>
6. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Табиев И.И. Комплексная реабилитация пациентов с постинсультными синдромами. *Медицинский совет.* 2016;8:18-23.
Khasanova DR, Zhitkova YV, Tabiev II. Integrated rehabilitation for patients with post-stroke syndrome. *Medical Council.* 2016;8:18-23. (In Russ.).
<https://doi.org/10.21518/2079-701x-2016-8-18-23>
7. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В., Агафьина А.С., Голиков К.В., Богданов Э.И., Якупов А.А., Рошковская Л.В., Лукиных Л.В., Локштанова Т.М., Поверенова И.Е., Щепанкевич 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 (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;3(2):55-65.

- Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, Melnikova EV, Agafiina AS, Golikov KV, Bogdanov EI, Yakupov AA, Roshkovskaya LV, Lukinykh LV, Lokshtanova TM, Poverennova IE, Shepankevich LA. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;3(2):55-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>
8. Стаховская Л.В., Тютюмова Е.А., Федин А.И.. Современные подходы к нейропротективной терапии ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 8(2): 75-80 <https://doi.org/10.17116/jnevro20171178275-80>
Stakhovskaya L, Tyutyumova E, Fedin A. Modern approaches to neuroprotective treatment of ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017; 8(2) :75-80 <https://doi.org/10.17116/jnevro20171178275-80>
9. Стаховская Л.В., Тютюмова Е.А., Федин А.И. Современные подходы к нейропротективной терапии ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;8(2):75-80.
Stakhovskaya LV, Tyutyumova EA, Fedin AI. Modern approaches to neuroprotective treatment of ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;8(2):75-80. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171178275-80>
10. Максимова М.Ю., Танашян М.М., Смирнова И.Н. Лечение ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им.С.С. Корсакова*. 2015;115(4):126-129.
Maksimova MY, Tanashyan MM, Smirnova IN. Treatment of ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(4):126-129. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201511541126-129>

Поступила 05.06.2020

Received 05.06.2020

Принята в печать 18.06.2020

Accepted 18.06.2020