

Эффективность и безопасность применения этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с острым ишемическим инсультом

© М.В. ЖУРАВЛЕВА^{1,2}, И.А. ШУКИН³, М.С. ФИДЛЕР³, А.Б. ПРОКОФЬЕВ^{1,2}, С.Ю. СЕРЕБРОВА^{1,2},
Н.С. ВАСЮКОВА⁴, Е.Ю. ДЕМЧЕНКОВА¹, В.В. АРХИПОВ¹

¹ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия;

⁴ФГБНУ «Федеральный научный центр — Всероссийской научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук», Москва, Россия

Резюме

Инсульт остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, являясь ведущей причиной смертности и инвалидизации населения. В РФ имеется большой опыт применения нейроцитопротекторов при ишемическом инсульте. В реальной клинической практике важно соблюдать условия, при которых нейропротекция будет максимально безопасной и эффективной. В настоящем обзоре представлен анализ результатов клинических исследований, посвященных эффективности и безопасности этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидол) у пациентов с острым ишемическим инсультом. Раннее (в первые 6 ч инсульта) применение препарата достоверно улучшает восстановительную динамику и улучшает исход заболевания; при использовании препарата отмечено ускорение регресса неврологических нарушений, улучшение жизнедеятельности и качества жизни пациентов. В исследованиях продемонстрирован высокий профиль безопасности этилметилгидроксипиридина сукцината.

Ключевые слова: ишемический инсульт, тромболитическая терапия, клинические исследования, инвалидизация, антиоксидантная система, этилметилгидроксипиридина сукцинат, Мексидол

Информация об авторах:

Журавлева М.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

Шукин И.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6308-9706>

Фидлер М.С. — <https://orcid.org/0000-0001-6464-521X>

Прокофьев А.Б. — <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>

Сереброва С.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>

Васюкова Н.С. — <https://orcid.org/0000-0001-9482-4497>

Демченкова Е.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>

Архипов В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>

Автор, ответственный за переписку: Журавлева Марина Владимировна — e-mail: mvzhuravleva@mail.ru

Как цитировать:

Журавлева М.В., Шукин И.А., Фидлер М.С., Прокофьев А.Б., Сереброва С.Ю., Васюкова Н.С., Демченкова Е.Ю., Архипов В.В. Эффективность и безопасность применения этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с острым ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(12 вып. 2):60–66. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012012260>

Efficacy and safety of ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients with ischemic stroke

© M.V. ZHURAVLEVA^{1,2}, I.A. SHCHUKIN³, M.S. FIDLER³, A.B. PROKOFIEV², S.YU. SEREBROVA², N.S. VASYUKOVA⁴,
E.YU. DEMCHENKOVA¹, V.V. ARKHIPOV^{1,2}

¹Research Centre for Examination of Medical Devices, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Federal Scientific Center — All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K.I. Skryabin and Ya.R. Kovalenko, Moscow, Russia

Abstract

Stroke is still the most significant problem of the modern medicine and the leading cause of mortality and morbidity. There is the great experience of neuroprotection in patients with stroke in the Russian Federation. In clinical practice it's important to fol-

low conditions, where neuroprotection will have maximum safety and effectiveness. The clinical trials of ethylmethylhydroxypyridine succinate (mexidol) in patients with acute ischemic stroke are described in the present review. Early management (in the first 6 hours) with mexidol significantly improve recovery dynamic and stroke outcome. Therapy with mexidol increases neurological recovery, improves vital activity and quality of life of patients with stroke. Furthermore, mexidol demonstrates high safety profile.

Keywords: ischemic stroke, thrombolytic therapy, clinical trial, disability, antioxidant system, ethylmethylhydroxypyridine succinate, Mexidol.

Information about authors:

Zhuravleva M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

Shchukin I.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6308-9706>

Fidler M.S. — <https://orcid.org/0000-0001-6464-521X>

Prokofiev A.B. — <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>

Serebrova S.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>

Vasyukova N.S. — <https://orcid.org/0000-0001-9482-4497>

Demchenkova E.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>

Arkhipov V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>

Corresponding author: Zhuravleva M.V. — e-mail: mvzhuravleva@mail.ru

To cite this article:

Zhuravleva MV, Shchukin IA, Fidler MS, Prokofiev AB, Serebrova SYu, Vasyukova NS, Demchenkova EYu, Arkhipov VV. Efficacy and safety of ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients with ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(12 vyp 2):60–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012012260>

Инсульт остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, являясь ведущей причиной смертности и инвалидизации населения. По данным Федеральной службы государственной статистики РФ, ЦВЗ занимают второе место в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (39%), доля острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) в структуре общей смертности населения составляет 21,4%. В остром периоде инсульта летальность достигает 35%, и к первому году с момента развития заболевания умирают до 50% больных [1].

Наблюдается омоложение инсульта с увеличением его распространенности у лиц трудоспособного возраста — до 65 лет. Показатели заболеваемости и смертности от инсульта среди лиц трудоспособного возраста в России возросли за последние 10 лет более чем на 30% [2].

Инвалидизация вследствие инсульта занимает первое место среди всех причин первичной инвалидности. В РФ проживает свыше 1 млн человек, перенесших инсульт, при этом треть из них составляют лица трудоспособного возраста [1]. 31% больных, перенесших инсульт, нуждаются в посторонней помощи, еще 20% не могут самостоятельно ходить, лишь 8% выживших больных способны вернуться к прежней работе [2]. В связи с этим поиск оптимальных и высокоэффективных методов лечения и профилактики инсульта с целью снижения риска возникновения и уменьшения степени постинсультной инвалидизации является одной из приоритетных задач системы здравоохранения в целом.

Наряду с применением специализированных высокотехнологичных лечебных методик в сосудистых центрах согласно стандартам и клиническим рекомендациям пациентам должна проводиться нейропротективная терапия с 1-го часа после поступления в блок интенсивной терапии с целью уменьшения последствий гипоперфузии при ишемическом инсульте (ИИ) и перифокальных изменений при внутримозговых гематомах, а также с целью предотвращения реперфузионного повреждения при применении реканализирующих технологий [3]. Одним из наиболее сложных вопросов является выбор эффективной и безопасной нейропротективной терапии, которая относится к осново-

полагающим направлениям терапии больных с ИИ [4, 5]. Из группы препаратов, рекомендуемых стандартами РФ для лечения инсульта, наиболее часто применяются те, которые обладают мультимодальным эффектом, безопасны при всех типах инсульта, а также улучшают регенеративно-репаративные процессы с воздействием на нейрональную пластичность [3]. В последнее десятилетие в ряде экспериментальных работ и открытых клинических исследований обоснована эффективность применения этилметилгидроксипиридина сукцината, референтный (оригинальный) препарат Мексидол (ООО «НПК «Фармасофт») [6, 7].

Механизм действия этилметилгидроксипиридина сукцината обусловлен его антиоксидантными, антигипоксантами и мембраностабилизирующими свойствами. Он состоит из двух связанных и функционально значимых соединений: 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и сукцината (янтарной кислоты). Наличие 3-гидроксипиридина в структуре данного лекарственного средства обеспечивает комплекс его антиоксидантных и мембранотропных эффектов, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов и ионных каналов, что принципиально отличает препарат от других препаратов, содержащих янтарную кислоту. Наличие сукцината в структуре препарата отличает его от эмоксипина и других производных 3-гидроксипиридина, поскольку сукцинат функционально значим для многих процессов, протекающих в организме и, в частности, является субстратом для повышения энергетического обмена в клетке. Сочетание в структуре препарата двух соединений с уникальными свойствами обеспечивает его хорошую проходимость через гематоэнцефалический барьер, высокую биодоступность и воздействие на различные мишени, следствием чего являются широкий спектр эффектов и высокий терапевтический потенциал.

Эффективность этилметилгидроксипиридина сукцината при ОНМК была показана в многочисленных работах [4–16]. В настоящем обзоре проанализировано 13 публикаций, с информацией о клинических данных относительно применения препарата у пациентов с острым ИИ.

Из 13 исследований 2 были признаны дублирующимися. Все исследования были проспективными: 1 исследование несравнимое, не контролируемое; 3 — сравнительные, контролируемые рандомизированные. Всего в исследованиях принимали участие 1122 пациента.

Оценка клинической эффективности и безопасности (первичные конечные точки)

Во всех исследованиях оценка клинической эффективности базировалась на анализе целого ряда показателей динамики течения и исхода ИИ: оценка выживаемости, летальность и продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ); степень нарушения сознания (шкала комы Глазго — ШКГ); улучшение жизнедеятельности (по модифицированной шкале Рэнкина); переносимость (частота и выраженность нежелательных явлений (НЯ)), безопасность по данным общеклинического, биохимического анализов крови, коагулограммы, ЭКГ). Помимо вышеописанных в зависимости от исследования проводился анализ дополнительных показателей, также отражающих динамику течения и исходы заболевания (вторичные конечные точки): оценка выраженности очагового неврологического дефицита (шкала инсульта Национального института здоровья NIHSS); степень функционального восстановления (индекс социальной адаптации, шкала Бартел); улучшение качества жизни (по опроснику качества жизни EQ-5D); влияние на выраженность астенического синдрома (Multidimensional Fatigue Inventory 20 — MFI-20); улучшение общего самочувствия, работоспособности, ночного сна, уменьшение несистемного головокружения; влияние на психический статус и синдром когнитивных нарушений (скрининговый опросник для определения когнитивных нарушений, набор тестов для оценки лобной дисфункции, тест САН (самочувствие, активность, настроение), тест повторения цифр, исследование уровня внимания по таблицам Шульце); влияние на эмоционально-аффективные расстройства, тяжесть депрессивных проявлений, снижение уровня тревоги (опросник Бека). Кроме того, анализировались показатели нейровизуализационных исследований (МРТ). Также в динамике оценивался широкий спектр лабораторных показателей: биохимические показатели, состояние антиоксидантной системы, показатели, оценивающие клеточное дыхание и целый ряд биомаркеров, характеризующих повреждение ЦНС.

Сравнительная оценка результатов исследований эффективности и безопасности Мексидола при остром ИИ

Оценка выживаемости

При оценке госпитальной летальности и длительности пребывания в ОРИТ в исследовании Кулая Н.С. и соавт. [8] летальность в основной группе пациентов с острым ИИ, получавшей этилметилгидроксипиридина сукцинат, составила 3,6%, в то время как в контрольной группе, получавшие базовую терапию — 5,8%, что свидетельствовало о статистически значимом снижении госпитальной летальности ($p < 0,05$) при включении препарата в схему лечения инсульта. Период наблюдения за пациентами составил 21 сутки. В то же время, по данным исследования В.И. Скворцовой и соавт. [6], к 21-м суткам инсульта достоверных различий в показателях летальности при тяжелом течении инсульта между пациентами, получавшими и не получавшими этилметилгидроксипиридина сукцинат, не было обнаружено. В исследовании Г.И. Ижбульдиной по оценке эффективности комбинации этилметилгидроксипиридина сукцината и Церебролизата у па-

циентов со среднетяжелым инсультом отмечено повышение выживаемости (ни одного летального исхода). У этих больных наблюдалась возможность ранней активизации. У пациентов той же группы с тяжелым инсультом отмечалось более быстрое уменьшение неврологического дефицита, особенно заметное улучшение речи, отмечалась ранняя активизация на 4—5-е сутки от дебюта заболевания [9].

Степень нарушения сознания (ШКГ)

По данным В.И. Серегина и соавт., применение этилметилгидроксипиридина сукцината оказалось наиболее эффективным у больных с легким и умеренным нарушением сознания (13—15 баллов по ШКГ) ($p < 0,001$). Частота благоприятных исходов инсульта (1 и 2 балла по шкале Рэнкина) у больных с легким и умеренным нарушением сознания (по ШКГ) была выше в группе пациентов, получавшей Мексидол ($p < 0,001$) [10].

Улучшение жизнедеятельности (по модифицированной шкале Рэнкина)

По результатам крупного отечественного исследования ЭПИКА (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности Мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полужаркого ИИ) в обеих группах отмечалась положительная динамика, которая отразилась в уменьшении средних значений при оценке по модифицированной шкале Рэнкина. При этом через 2 мес после развития ИИ отмечена статистически значимая разница между группами ($p = 0,04$): в основной группе, получавшей Мексидол, — $1,1 \pm 0,8$ балла, в группе плацебо, — $1,5 \pm 1,0$ балла [3—5]. В исследовании В.И. Серегина и соавт., к 11-м суткам лечения заболевания наблюдались достоверные различия ($p < 0,05$) между контрольной и основной группами, как при раннем (в первые 4—6 ч), так и при отсроченном начале лечения. В основной группе доля благоприятных исходов (1 и 2 балла по шкале Рэнкина) была выше, а летальность (6 баллов по шкале Рэнкина) — существенно ниже, чем в группе контроля [10]. По данным работы Н.С. Кулая и соавт. [8] по показателям шкал Ривермид и Рэнкина в основной группе отмечена более значимая тенденция к восстановлению трудоспособности и к независимости в самообслуживании по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). В исследовании М.М. Одинака и соавт. [11] также показана положительная динамика в группе пациентов, получавших этилметилгидроксипиридина сукцинат, в отношении функциональных исходов на 30-й день на основании результатов анализа по модифицированной шкале Рэнкина. В исследовании М.А. Луцкого и соавт. [7] при приблизительно одинаковых в обеих группах исходных баллах по модифицированной шкале Рэнкина в группе пациентов, получавших препарат, уже к 5-му и особенно к 11-му дню выявлено более значительное улучшение (с $3,9 \pm 0,8$ до $2,16 \pm 0,4$ балла в основной группе и с $4,0 \pm 0,9$ до $2,5 \pm 0,6$ балла в контрольной группе, $p < 0,05$). Удельный вес больных, которые по окончании курса лечения имели независимую двигательную активность в основной группе в сравнении с контрольной был выше, что является индикатором качества лечения.

Динамика очагового неврологического дефицита по шкале NIHSS

При анализе динамики очаговой неврологической симптоматики по шкале NIHSS в исследовании В.И. Сквор-

цовой и соавт. выявлялось опережение восстановления нарушенных неврологических функций у пациентов, получавших Мексидол (более выраженное снижение суммарного клинического балла), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. При этом достоверные ($p < 0,05$) различия между группами определялись к окончанию курсового лечения препарата — 14-м суткам [6]. В исследовании ЭПИКА в обеих группах была выявлена положительная динамика шкале NIHSS. Через 2 месяца терапии наблюдалась статистически значимая разница между группами терапии по значению суммы баллов: в группе, получавшей Мексидол, среднее значение было ниже и составило $1,7 \pm 1,4$ балла, в группе плацебо — $2,2 \pm 1,4$ балла ($p = 0,035$) [3–5]. Авторы исследования показали, что включение Мексидола в терапию ИИ способствует более выраженной положительной динамике неврологического дефицита уже к 9–10-й неделе терапии. Положительное воздействие терапии препаратом отмечено у пациентов с сахарным диабетом (СД) [3–5]. В исследовании Н.С. Кулая и соавт. к 14-м суткам заболевания в основной группе наблюдалась отчетливая положительная динамика в виде снижения выраженности неврологического дефицита ($p < 0,05$). В контрольной группе процесс оказался более медленным, а в первые 7 суток динамика была отрицательной в отличие от основной группы, где отмечалась отчетливая тенденция снижения баллов по шкале NIHSS [8]. При оценке неврологического статуса после лечения у пациентов основной группы в исследовании А.Р. Годуновой и соавт. выявлено снижение среднего показателя по шкале NIHSS на 2,5 балла, контрольной группы — на 1,8 балла [13]. Тяжесть инсульта и выраженность неврологического по шкале инсульта NIHSS дефицита также оценивались М.М. Одиноким и соавт. Оценки по NIHSS в обследуемых группах при поступлении достоверно не различались: основная группа — $11,8 \pm 4,6$ балла, контрольная группа — $11,7 \pm 4,8$ балла. В процессе лечения была достигнута положительная динамика к 30-м суткам после инсульта, в частности, в группе пациентов, получавших Мексидол, у 30% пациентов отмечался благоприятный исход (NIHSS < 2 баллов), в то время как в контрольной группе только у 22% ($p < 0,05$) [11].

Степень функционального восстановления по шкале Бартел и оценка качества жизни

Степень функционального восстановления по шкале Бартел на 21-е сутки в исследовании В.И. Скворцовой и соавт. в группе пациентов, получавших этилметилгидроксипиридина сукцинат, была достоверно выше, чем в группе плацебо: 72,5 и 58,0 баллов соответственно ($p < 0,05$) [6]. В работе М.М. Одиноким и соавт. количество пациентов с благоприятным исходом также преобладало в группе, получавшей препарат, при оценке на 30-й день заболевания [11]. Терапия этилметилгидроксипиридина сукцинатом способствовала достоверному улучшению качества жизни, что было продемонстрировано в исследовании ЭПИКА, в котором при тестировании по опроснику качества жизни EQ-5D наблюдалась статистически значимая динамика по ходу исследования ($p < 0,001$) [3–5].

Влияние на выраженность астенического синдрома

По данным Ш.Г. Мусина, среди пациентов, получавших этилметилгидроксипиридина сукцинат и оценивавших результаты лечения как хорошие и отличные, отмечалось улучшение общего самочувствия, работоспособности, ноч-

ного сна, уменьшение несистемного головокружения. Указанная положительная динамика была статистически и клинически значимой [14].

В проведенном А.Р. Годуновой и соавт. исследовании в группе пациентов на фоне лечения Мексидолом по сравнению с контролем отмечался значительный регресс астенического синдрома по шкале MFI-20 на 3-и сутки, в то время как в контрольной группе положительная динамика была только на 5–7-е сутки [13].

Влияние на лабораторные показатели

Наряду с клиническими эффектами очень важным аспектом является влияние проводимой терапии на биохимические показатели. При оценке влияния нейропротективной терапии на состояние липидного спектра у пациентов с ИИ установлено значимое улучшение большинства исследованных показателей. В работе Г.И. Ижбульдиной у пациентов в острейшем периоде ИИ обнаружена положительная динамика в виде существенного возрастания по сравнению с контролем уровней общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а также снижение концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). У больных со среднетяжелым ИИ на фоне приема комплексной нейропротективной терапии, включающей Мексидол и Церебролизат, отмечено существенное снижение уровней ТГ (в среднем на 25,3%, $p < 0,05$) и ЛПНП (на 11,5%, $p < 0,05$), а также достоверное повышение исходно низких концентраций ЛПВП (на 24,4%, $p < 0,05$). При этом содержание ЛПВП у этих больных достигло референтных значений [9].

В работе Л.А. Щепанкевич и соавт. показано снижение ЛПНП на 46,4% у пациентов, принимавших Мексидол на протяжении 6 мес после перенесенного ИИ. Кроме того, было отмечено, что пациенты с СД 2-го типа, перенесшие ИИ и принимающие препараты, входящие в схему стандартной вторичной профилактики инсульта, в том числе и статины, получают дополнительные преимущества в коррекции показателей липидного спектра при длительной непрерывной терапии Мексидолом [15].

При этом выявлено, что у больных в острейшем периоде (1–5-е сутки) и с тяжелой формой ИИ показатели содержания ОХС, ЛПНП значительно выше, чем у больных в остром периоде (21-е сутки) и со среднетяжелой формой инсульта ($p < 0,05$) [16]. Назначение Мексидола приводит к более выраженному снижению уровней ОХС, ЛПНП, ТГ по сравнению с группой контроля [16].

Учитывая антиоксидантную активность Мексидола, практически во всех исследованиях проводилась оценка состояния антиоксидантной системы. Так, в работе В.И. Скворцовой и соавт. определяли активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионредуктазы (ГР), концентрацию восстановленного глутатиона (Г-SH) и вторичных продуктов перекисного окисления липидов у пациентов, перенесших ИИ. Авторы выявили, что на фоне терапии Мексидолом активность ферментов антиоксидантной защиты была достоверно выше, чем в группе плацебо. Также авторы оценивали концентрацию ряда митохондриальных ферментов, отражающих интенсивность оксигенации клеток — сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и α -глицерофосфатдегидрогеназы митохондрий (α -ГФДГ). У пациентов, получавших плацебо, активность данных ферментов была угнетена, в то время как на фоне терапии Мексидолом показатели клеточного ды-

хания были достоверно выше [6]. По данным М.А. Луцко-го, в группе больных с ИИ, в комплексном лечении кото-рых применялся Мексидол, по сравнению с контрольной группой была выявлена четкая закономерность снижения параметров первичных и вторичных продуктов свобод-но радикального окисления липидов и белков: диеновых коньюгатов, малонового диальдегида и битирозина. Важ-но отметить, что к концу курса лечения эти параметры практически достигли нормативных показателей здоро-вых людей [7]. При оценке состояния свободнорадикаль-ного окисления у пациентов с ИИ с помощью метода хе-милюминисценции выявлено улучшение большинства по-казателей, отражающих антиоксидантную защиту, на фоне терапии Мексидолом [9].

Изучение состояния системы гемостаза при ИИ при ис-пользовании Мексидола также продемонстрировало поло-жительные результаты, что представляется крайне важным. Было показано, что уровень фибриногена в плазме крови больных ИИ в среднем на 43,8% превышал показатели здо-ровых лиц ($p<0,01$) [9]. У больных с тяжелой формой ИИ содержание растворимых фибринмономерных комплексов оказалось существенно выше, чем в группе здоровых лиц (в среднем на 63,0%, $p<0,01$). Высокие показатели раство-римых фибринмономерных комплексов в настоящее время рассматриваются в качестве маркера интенсификации процесса внутрисосудистого тромбообразования. Следо-вательно, повышение их уровня у обследованных боль-ных указывало на активацию свертывающей системы кро-ви в остром периоде ИИ. У больных с ИИ также отмечено статистически значимое снижение содержания (на 12,5%, $p<0,05$) антитромбина III, являющегося основным ком-понентом противосвертывающей системы, что свидетель-ствует о снижении антикоагулянтной активности у паци-ентов в остром периоде ИИ [9]. Анализ влияния ней-ропротективной терапии на состояние системы гемостаза в остром периоде ИИ показал, что у больных со среднетя-желым и тяжелым ИИ применение комбинации Мекси-дола с Церебролизатом вызвало существенное снижение уровней фибриногена — соответственно на 18,6 и 20,4% ($p<0,05$), растворимых фибринмономерных комплексов — на 15,0 и 19,1% ($p<0,05$), а также возрастание величины фи-бринолитической активности — на 21,4 и 26,7% соответ-ственно [$p<0,05$] [9].

В исследовании Л.А. Щепанкевич и соавт. был прове-ден анализ изменений реологических показателей у боль-ных с ИИ и СД 2-го типа. Оценивали эффективность влия-ния препарата на показатели реологии в зависимости от назначаемой дозы и длительности лечения. При ана-лизе полученных данных выявлено, что через 3 месяца на-блюдения отмечена статистически значимая нормализа-ция показателей тромбоцитарного звена гемостаза в груп-пе, получавшей этилметилгидроксипиридина сукцинат, сохранявшаяся длительное время [15].

В ряде исследований был проведен анализ влияние терапии Мексидолом на маркеры воспаления. В работе Н.С. Кулая и соавт. было показано достоверное снижение уровня С-реактивного белка к 14-м суткам заболевания на фоне терапии Мексидолом, в контрольной группе разни-ца не была значимой. Уровень лейкоцитов в крови был по-вышенным у пациентов обеих групп, однако к 14-м суткам отмечалось статистически значимое снижение числа лей-коцитов (в 2 раза) у пациентов основной группы ($p<0,05$), причем эта тенденция сохранялась и к 21-м суткам, но уже

не достигала степени достоверности. В контрольной группе динамика была менее отчетливой. СОЭ была исходно по-вышена у всех пациентов. Статистически значимое сни-жение этого показателя к 14-м суткам заболевания отме-чалось только у пациентов основной группы ($p<0,05$) [8].

В другом исследовании также выявлено достоверное снижение уровня С-реактивного белка к 10-м суткам у па-циентов, получавших терапию Мексидолом [12]. В тоже время у пациентов с легкой и средней степенью тяжести инсульта не было выявлено значимой динамики показате-лей С-реактивного белка, интерлейкина-6 и уровня фиб-риногена на фоне лечения к 7-м суткам заболевания [13].

Отдельно следует выделить исследование биомарке-ров при остром ИИ, так как изменения концентрации дан-ных субстанций отражают степень повреждения ткани моз-га. Так, в исследовании А.Р. Годуновой и соавт. всем па-циентам проводили определение биомаркеров в течение 60 мин от момента поступления в стационар и на 7-е сут-ки. Достоверную значимость показали изменения биомар-керов воспаления VNP (мозговой натрийуретический пеп-тид) и RAPP-A (ассоциированный с беременностью про-теин плазмы). В основной группе показатель VNP после лечения снизился в среднем в 2,58 раза, в контрольной группе — в 2,01 раза. Биомаркер RAPP-A в основной груп-пе в среднем уменьшился на 16,43 мЕд/мл, в контрольной группе — на 9,61 мЕд/мл [13].

Нейровизуализация

Клинические и лабораторные данные по эффектив-ности применения Мексидола в лечении острого ИИ бы-ли подтверждены с помощью нейровизуализации. В иссле-довании М.М. Одинака и соавт. всем пациентам была про-ведена в динамике МР-спектроскопия по водороду. Первое исследование (а также диффузионно-взвешенная МРТ) проводилось не позднее 24 ч от начала заболевания. Так как количественная оценка метаболитов головного мозга очень сложна, то в ходе исследования уровень метаболит-ов оценивался как соотношение метаболит/креатин, так как креатин считается наиболее стабильным. Объем ише-мического повреждения головного мозга, определенный при диффузионно-взвешенной МРТ, позволяющей доста-точно точно определить зону необратимых ишемических изменений — ядро инфаркта мозга — варьировал от 3—5 до 35 см³ и более. При МР-спектроскопии были определе-ны количественные характеристики различных метаболит-ов и их соотношения в 3 зонах головного мозга: ядре ин-фаркта, зонах ишемической полутени и морфологически неповрежденной ткани, за которую принимали ткань кон-тралатерального полушария. Наиболее значимыми изме-нениями у пациентов в остром периоде ИИ по сравне-нию с неизменным веществом головного мозга контра-латеральной стороны являются увеличение уровня лактата, а также соотношения лактат/креатин. Было проанализиро-вано изменение состава метаболитов в изучаемых областях головного мозга на 5-е сутки после развития инсульта. Бы-ло выявлено достоверное ($p=0,003$) снижение содержания лактата у больных, получавших терапию Мексидолом. Ана-лизируя действие антиоксидантной терапии при сравнении зоны ишемической полутени и морфологически здоровой ткани, также было получено достоверное ($p=0,016$) сниже-ние содержания лактата у больных, получавших в составе комплексной терапии этилметилгидроксипиридина сук-цинат. Помимо достоверного снижения содержания лак-

тата у больных, получавших препарат, по сравнению с контрольной группой выявлено также достоверное ($p=0,005$) снижение уровня инозитола. Данные результаты подтверждают концепцию смещения равновесия в сторону интенсификации аэробного окисления и снижения анаэробного окисления в зоне ишемического повреждения при использовании препарата [11].

Переносимость

Во всех исследованиях Мексидол продемонстрировал при курсовом применении высокий профиль безопасности и хорошую переносимость. По данным В.И. Скворцовой и соавт. [6], каких-либо побочных эффектов при внутривенном или внутримышечном введении этилметилгидроксипиридина сукцината не отмечалось. По результатам исследования ЭПИКА, переносимость терапии Мексидолом и плацебо расценена как удовлетворительная; зарегистрировано 41 нежелательное явление (НЯ) у 32 пациентов. Отмечено 37 случаев НЯ у 28 больных и 4 случая серьезных НЯ (СНЯ). В большинстве зарегистрированных НЯ связь с исследуемыми препаратами определена как отсутствующая, в 3 случаях — как возможная. Достоверных различий по частоте выявления НЯ/СНЯ у пациентов обеих групп выявлено не было. Полученные данные свидетельствуют о сопоставимом профиле безопасности препарата Мексидол и плацебо [4, 5]. По данным Ж.Ю. Чефрановой и соавт., осложнения (пневмония, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, пароксизмальная фибрилляция предсердий) отмечались только у пациентов контрольной группы (наиболее часто встречающимися осложнениями были пневмония — 5,7% случаев и пароксизмы нарушения ритма сердца — в 11,4%), у пациентов основной группы соматических осложнений не было [12]. При оценке побочных эффектов по данным В.И. Серегина и соавт. при внутривенном струйном введении Мексидола у 17% больных возникало першение в горле, кашель. Избежать этого НЯ позволяло большее разведение этилметилгидроксипиридина сукцината и медленное его введение [10].

Заключение

Таким образом, практически во всех исследованиях однозначно показан положительный эффект этилметилгидроксипиридина сукцината на основные клинические, лабораторные и нейровизуализационные показатели у пациентов с острым ИИ. При терапии Мексидолом показано достоверное уменьшение симптомов и функциональных нарушений [4, 5]. Курсовое введение препарата пациентам с ИИ приводит к достоверному ускорению регресса неврологических нарушений [6], более выраженное по сравнению с плацебо улучшение жизнедеятельности и качества жизни [4, 5]. Препарат оказывает положительный терапевтический эффект при тромболитической терапии ИИ в ви-

де улучшения когнитивных функций и уменьшения выраженности субъективных симптомов [14]. Раннее (в первые 6 ч инсульта) начало терапии этилметилгидроксипиридина сукцинатом достоверно по сравнению с применением плацебо ускоряет восстановительную динамику и улучшает исход заболевания [6]. Анализ активности антиоксидантной системы в остром периоде ИИ позволяет установить достоверное повышение антиоксидантной активности на фоне лечения препаратом по сравнению с плацебо, а также активацию ряда ферментов антиоксидантной системы [6]. Уменьшение оксидантного стресса помогает повысить эффективность профилактических и лечебно-реабилитационных мероприятий, снижая степень тяжести неврологического дефицита, повышая физическую активность пациентов. Учитывая, что на активацию поврежденной антиоксидантной системы организма требуется в среднем около 3 месяцев, рекомендуемый срок медикаментозной антиоксидантной поддержки целесообразно определить в вышеуказанном диапазоне [13].

В целях достижения максимального терапевтического эффекта рекомендуется начинать лечение с инъекционных форм Мексидола по 500—1000 мг/сутки в течение 14 дней с последующим переходом на пероральную форму Мексидол ФОРТЕ 250 по 1 таблетке 3 раза в день в течение 2 месяцев. Оптимальные дозировки, кратность приема, а также продолжительность терапии подбираются врачом в зависимости от клинической картины и тяжести состояния пациента.

Положительное воздействие терапии этилметилгидроксипиридина сукцинатом отмечено и у пациентов с СД [4, 5]. Применение препарата при тромболитической терапии позволяет уменьшить размеры ишемического очага, увеличить длительность периода терапевтического окна, уменьшить число соматических осложнений [12]. Показано позитивное влияние Мексидола на показатели липидного обмена и гемореологические показатели крови у больных с ИИ и СД 2-го типа [15].

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 [12]. Применение препарата позволяет снизить количество летальных исходов среди больных с изначально тяжелыми нарушениями. Нейропротективная терапия при ИИ должна начинаться как можно раньше и продолжаться в восстановительном периоде, что позволит уменьшить число осложнений, снизить летальность, улучшить восстановление неврологических функций и качество жизни пациентов [3].

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пирадов М.А., Танащян М.М., Максимова М.Ю. *Инсульт: современные технологии диагностики и лечения*. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2018.
Piradov MA, Tanashjan MM, Maksimova MJu. *Insul't: sovremennye tehnologii diagnostiki i lecheniya: rukovodstvo dlya vrachej*. M.: MEDpress-inform; 2018. (In Russ.).
2. Стаховская Л.В., Котов С.В. *Инсульт*. Руководство для врачей. М.: Издательство МИА; 2018.
Stakhovskaya LV, Kotov SV. *Insul't*. Rukovodstvo dlya vrachei. M.: Izdatel'stvo MIA; 2018. (In Russ.).
3. 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 Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;8(2):75-80. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro20171178275-80>
4. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В., Агафья А.С., Голиков К.В., Богданов Э.И., Якупова А.А., Рошковская Л.В., Лукинских 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 (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3-2):55-65.
Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, Melnikova EV, Agafiina AS, Golikov KV, Bogdanov EI, Yakupova 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 Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(3(2):55-65. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>
5. Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, Mel'nikova EV, Agaf'ina AS, Golikov KV, Bogdanov EI, Yakupova AA, Roshkovskaya LV, Lukinykh LV, Lokshtanova 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 Prolonged Sequential Therapy of Patients in the Acute and Early Recovery Stages of Hemispheric Stroke (the EPICA study). *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2018;48(8): 0097-0549/18/4808-0929. 2018, Springer Science+Business Media, LLC.
<https://doi.org/10.1007/s11055-018-0652-y>
6. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р., Бодыхов М.К., Кичук И.В., Гудкова Ю.В., Солдатенкова Т.Д., Кондрашева Т.Т., Калинина Е.В., Новичкова М.Д., Кербилов О.Б. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности лекарственного препарата Мексидол в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106(18):47-54.
Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Nartsysov YaR, Bodykhov MK, Kichuck IV, Gudkova YuV, Soldatenkova TD, Kondrasheva TT, Kalinina EV, Novichkova MD, Kerbikov OB. The randomized double-blind placebo-controlled study of efficacy and safety of mexidol in the complex therapy of ischemic stroke in the acute period. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(18):47-54. (In Russ.).
7. Луцкий М.А. Анализ эффективности мексидола в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2010;110(4): 57-59.
Lutski MA. An analysis of mexidol efficacy in the complex treatment of patients with ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(4): 57-59. (In Russ.).
8. Кулай Н.С., Ковальчук Е.Ю. Оценка эффективности применения мексидола в сочетании с гипербарической оксигенацией у больных в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018;118(3):69-72.
<https://doi.org/10.17116/jnevro20181183269-72>
9. Кулай Н.С., Ковальчук Е.Ю. Оценка эффективности мексидола в сочетании с гипербарической оксигенацией у больных в остром периоде ишемического инсульта. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(3):69-72. (In Russ.).
9. Ижбульдина Г.И. Изменение системы гемостаза и свободнорадикального окисления липидов в остром периоде ишемического инсульта на фоне нейропротективной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2012;112(3):31-37.
Izhbul'dina GI. Changes in the hemostasis system and free-radical lipid oxidation in the acute stage of ischemic stroke in patients on neuroprotection treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(3):31-37.
10. Серегин В.И., Дронова Т.В. Применение мексидола в интенсивной терапии острого тяжелого ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2015;115(3):85-87.
Seregin VI, Dronova TV. The use of mexidol in the intensive treatment of acute severe ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(3):85-87. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro20151153285-87>
11. Одинак М.М., Янишевский С.Н., Цыган Н.В., Голохвастов С.Ю., Вознюк И.А., Труфанов А.Г. Применение сукцинатов для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемической полутени у пациентов с инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;12:2:12-17.
Odinak MM, Yanishevskii SN, Tsygan NV, Golokhvastov SYu, Voznyuk IA, Trufanov AG. The use of succinates for the correction of metabolic disorders in the penumbra in patients with stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;12(2):12-17. (In Russ.).
12. Чефранова Ж.Ю., Макотрова Т.А., Удачин В.А., Колединцева Е.В. Оценка эффективности применения мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;4:49-52.
Chefranova ZhYu, Makotrova TA, Udachin VA, Koledintseva EV. Efficacy of mexidol in the combination with thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112:4:49-52. (In Russ.).
13. Годунова А.Р., Рахимова А.А., О.И. Леонтьева, Талипова И.Г., Яхин Р.М., Мусин Ш.Г. Влияние субмаксимальных доз препарата «Мексидол» на процессы оксидантного стресса и воспаления в остройшем периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;2:27-30.
Godunova AR, Rakhimova AA, Leontyeva OI, Talipova IG, Yakhin RM, Musin ShG. An influence of submaximal (submineximal) doses of mexidol on oxidant stress and inflammation in the acute period of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;2: 27-30. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro20181182127-30>
14. Мусин Ш.Г. Опыт применения мексидола при тромболитической терапии ишемического инсульта. *Приложение 1 к журналу «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» за 2012 г.* М.: Издательство РАМН; 2012.
Musin ShG. Experience of mexidol using in thrombolytic therapy of ischemic stroke. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine. Supplement # I*. 2012.
15. Шепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Долгова Н.А. Оптимизация липидснижающей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;2:42-52.
Shchepankevich LA, Nicolaev YuA, Dolgova NA. Optimization of hypolipidemic therapy in patients with ischemic stroke and diabetes mellitus. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116:2:42-45. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro20161162142-45>
16. Новикова Л.Б., Шарафутдинова Л.Р., Шарапова К.М. Применение мексидола в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;9:83-85.
Novikova LB, Sharafutdinova LR, Sharapova KM. The use of mexidol in acute period of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113:9:83-85. (In Russ.).

Поступила 23.09.2020

Received 23.09.2020

Принята к печати 29.10.2020

Accepted 29.10.2020