

Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 при последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга

© Н.Г. КАТАЕВА¹, Т.А. ЗАМОШИНА^{1,2}, М.В. СВЕТЛИК^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение эффективности и безопасности последовательной терапии препаратами Мексидол (инъекции внутривенно капельно в течение 14 дней — фаза насыщения) и Мексидол ФОРТЕ 250 (таблетки в течение 60 дней — фаза максимизации терапевтического эффекта) у больных с хронической ишемией мозга (ХИМ) на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза.

Материал и методы. В группе терапии препаратом Мексидол наблюдали 27 больных (24 женщины и 3 мужчины) с ХИМ I—II ст. на фоне сочетания артериальной гипертензии и атеросклероза, получающих лечение препаратом Мексидол внутривенно капельно (500 мг 1 раз в сутки) в течение 14 дней с последующим приемом Мексидол ФОРТЕ 250 внутрь в суточной дозе 750 мг (1 таблетка 3 раза в сутки) в течение 60 дней. Группу сравнения составили 30 пациентов (22 женщины и 8 мужчин) с ХИМ I—II ст., сопоставимых по возрасту, характеру факторов риска и выраженности неврологических проявлений. Пациенты обеих групп получали базисную терапию для коррекции имеющихся у них факторов риска. Оценивали состояние двигательной активности (тест Тинетти), когнитивных функций (MoCA тест), тревоги и депрессии (шкала депрессии Гамильтона), шкалу общего клинического впечатления.

Результаты и заключение. Включение в стандартную терапию ХИМ препаратов Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 в виде последовательной длительной терапии является целесообразным. Полученные результаты свидетельствуют о большей клинической эффективности и достаточной безопасности сочетанной терапии. К окончанию исследования (на 74-е сутки) у пациентов группы терапии препаратом Мексидол отмечалось достоверное улучшение двигательной активности, когнитивных функций эмоциональной сферы, а также уменьшение утомляемости и неврологических проявлений при сопоставлении с группой сравнения.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, Мексидол, Мексидол ФОРТЕ 250.

Информация об авторах:

Катаева Н.Г. — <https://orcid.org/0000-0003-2241-5656>; e-mail: nadi-51@yandex.ru

Замощина Т.А. — <https://orcid.org/0000-0003-1868-9793>

Светлик М.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3030-2580>

Автор, ответственный за переписку: Катаева Надежда Григорьевна — e-mail: nadi-51@yandex.ru

Как цитировать:

Катаева НГ, Замощина ТА, Светлик МВ. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 при последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(11):59–63.
<https://doi.org/10.17116/jnevro202012011159>

Effectiveness and safety of mexidol forte 250 in the sequential therapy in patients with chronic ischemia

© N.G. KATAEVA¹, T.A. ZAMOSHCHINA^{1,2}, M.V. SVETLIK^{1,2}

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

²National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

Abstract

Objective. To study of efficacy and safety of mexidol used as intravenous infusion for 14 days, followed by per os treatment with mexidol FORTE 250 for 60 days in patients with chronic brain ischemia (CHM) complicated with arterial hypertension and atherosclerosis.

Material and methods. The mexidol group included 27 patients (24 women and 3 men) with CHM I—II gr and the combination of arterial hypertension and atherosclerosis who received intravenous infusions of mexidol (500 mg once daily) within 14 days, with the subsequent per os treatment with mexidol FORTE 250 in a daily dose of 750 mg (1 tablet 3 times a day) for 60 days. The comparison group consisted of 30 patients (22 women and 8 men) with CHM I—II gr, comparable in age, nature of risk factors and expression of neurological manifestations. Patients in both groups received basic medications to treat their risk factors. Motor activity (Tinetti test), cognitive functions (MoCa test), anxiety and depression (Hamilton anxiety and depression scale), clinical condition (General Clinical Impression scale) were assessed.

Results and conclusion. Inclusion of mexidol (500 mg iv infusion once a day within 14 days with the subsequent oral administration of 750 mg (1 tablet 3 times a day) for 60 days) in standard therapy of arterial hypertension with atherosclerosis and chronic brain ischemia is expedient. The results show greater clinical efficacy and sufficient safety of such combination therapy.

By the end of therapy (day 74), patients in the mexidol group have a reliable improvement in motor activity, cognitive function and psychoemotional sphere, as well as a decrease in fatigue and neurological manifestations compared with the comparison group.

Keywords: chronic ischemia of a brain, mexidol, mexidol FORTE 250.

Information about authors:

Kataeva N.G. — <https://orcid.org/0000-0003-2241-5656>; e-mail: nadi-51@yandex.ru

Zamoshchina T.A. — <https://orcid.org/0000-0003-1868-9793>

Svetlik M.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3030-2580>

Corresponding author: Kataeva N.G. — e-mail: nadi-51@yandex.ru*

To cite this article:

Kataeva NG, Zamoshchina TA, Svetlik MV. Effectiveness and safety of mexidol forte 250 in the sequential therapy in patients with chronic ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(11):59–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012011159>

Сосудистые заболевания головного мозга занимают второе место в структуре смертности населения и первое — среди причин инвалидизации [1]. Широко распространены хронические расстройства мозгового кровообращения, которые нередко приводят к когнитивному дефициту, в связи с чем вопросы профилактики и лечения данных нарушений имеют важное медико-социальное значение [2]. В условиях хронического нарушения мозгового кровообращения вследствие длительного воздействия ишемии происходит снижение компенсаторных возможностей, ослабляется стрессоустойчивость индивидуума, что способствует дальнейшему усугублению патологического процесса [3]. Окислительный стресс является одним из значимых компонентов системной стрессовой реакции при любом повреждающем воздействии на организм [4], что определяет широту показаний к применению препаратов антиоксидантного действия. В комплексном лечении пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) широко используются лекарственные средства, обладающие мультимодальным действием, например отечественный препарат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (Мексидол). Наиболее важными фармакологическими свойствами препарата являются антиоксидантный, антигипоксический, мембраностабилизирующий и энергомобилизирующий эффекты, а также способность модулировать функционирование рецепторов, мембраносвязанных ферментов и восстанавливать нейромедиаторный баланс [5, 6]. Появление на фармацевтическом рынке новой лекарственной формы Мексидол ФОРТЕ 250 в таблетках по 250 мг определяет необходимость дополнительной оценки эффективности и безопасности препарата в этой лекарственной форме в составе комплексной терапии пациентов с ХИМ в сочетании с артериальной гипертензией и атеросклерозом.

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности последовательной терапии препаратами Мексидол (инъекции внутривенно капельно в течение 14 дней — фаза насыщения) и Мексидол ФОРТЕ 250 (таблетки в течение 60 дней — фаза максимизации терапевтического эффекта) у больных с ХИМ на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза.

Материал и методы

В исследование были включены 57 больных с ХИМ I—II ст. [7] на фоне сочетания артериальной гипертензии и атеросклероза. Средний возраст пациентов — 63,9 года (48–75 лет).

Неврологический статус оценивался на момент включения в исследование и повторно на 74-е сутки. Для оценки неврологического статуса применяли формализованную клиническую шкалу оценки двигательной активности пожилых Тинетти [8], субъективную шкалу оценки астении MFI-20 [9]; шкалу тревоги и депрессии Гамильтона [10, 11], когнитивного статуса — Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA тест) [12] и шкалу общего клинического впечатления Clinical Global Impression (CGI) [13]. Проводилась оценка объективных методов обследования (артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС)). Фиксировались и анализировались нежелательные явления (НЯ).

Критерии включения: возраст от 48 до 75 лет, наличие клинических проявлений ХИМ, подтвержденной результатами нейровизуализационного исследования. **Критерии исключения:** перенесенный за 3 мес до начала исследования инсульт или за 1 мес инфаркт миокарда, значения по MoCA тесту <26 баллов, плохо контролируемая артериальная гипертензия с АД >200/100 мм рт.ст., застойная сердечная недостаточность, онкологические заболевания, признаки печеночной и почечной недостаточности, одновременное участие в других клинических исследованиях и установленная индивидуальная непереносимость Мексидола.

Основную группу составили 27 больных (24 женщины и 3 мужчины), которые получали лечение препаратом Мексидол внутривенно капельно (500 мг 1 раз в сутки) в течение 14 дней (фаза насыщения) с последующим приемом Мексидол ФОРТЕ 250 внутрь в суточной дозе 750 мг (1 таблетка 3 раза в день) в течение 60 дней (фаза максимизации терапевтического эффекта). Группу сравнения составили 30 пациентов (22 женщины и 8 мужчин), сопоставимых по возрасту, характеру факторов риска и выраженности неврологических проявлений. Базовая терапия у пациентов обеих групп была сопоставима (антигипертензивная, гиполлипидемическая, антиагрегантная или антикоагулянтная, коррекция эмоционального статуса). Срок наблюдения — 74 дня. Исключения пациентов из исследования вследствие серьезных НЯ не было.

Все пациенты подтверждали свое участие в исследовании подписанием информированного согласия.

Результаты исследования обрабатывались с помощью непараметрических статистических методов (дисперсионный и корреляционный анализы) с использованием пакета компьютерных программ Statistica. Корреляционный анализ проводился по Спирмену, на его основе составлялись корреляционные матрицы, при этом учитывались коэффи-

Таблица 1. Влияние мексидола на неврологический, эмоциональный статус и когнитивные функции у пациентов с ХИМ I—II ст.

Table 1. The effect of the drug Mexidol on neurological, psychoemotional status and cognitive functions in patients with chronic cerebral ischemia of the I—II stage

Показатель	Основная группа (n=27)		Группа сравнения (n=30)	
	исходно	через 74 дня	исходно	через 74 дня
Шкала MoCA, баллы	25 (24; 28)	29 (28; 30)*	28 (27; 29)	28 (27; 29)
Шкала MFI-20, баллы	44(28; 56)	32 (23,5; 42,5)* #	40 (30; 44,5)	38 (28; 44)
Шкала тревоги Гамильтона, баллы	7 (4,5; 10)	6 (3; 7)* #	9,5 (6; 10)	8,5 (6; 9)*
Шкала депрессии Гамильтона, баллы	13 (12; 14)	11 (10; 12)*	13 (12; 14)	12 (11; 12)*
Шкала Тинетти, баллы	28 (27; 28)	28 (28; 28)* #	27 (27; 28)	27 (27; 28)
Шкала CGI, баллы	1(1; 1)	5 (5; 5)* #	1 (1; 1)	4 (3; 4)*
Систолическое АД, мм рт.ст.	130 (125; 140)	125 (120; 130)* #	132,5 (125; 139)	130 (125; 135)
Диастолическое АД, мм рт.ст.	80 (70; 80)	80 (72,5; 80)#	85 (80; 85)	85 (80; 85)
ЧСС	74(72; 76)	72 (71; 74)*	74 (72,5; 76)	74 (72; 74)*

Примечание. Полученные результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей (q₁ — 25%; q₃ — 75%); * — p<0,05 — уровень статистической значимости по отношению к исходным; # — p<0,05 — уровень статистической значимости по отношению к группе сравнения.

Note. The results obtained are presented in the form of a median (Me) and quartiles (q₁ — 25%; q₃ — 75%); * — p<0.05 — level of statistical significance in relation to the initial ones; # — p<0.05 the level of statistical significance in relation to the retrospective analysis group.

циенты корреляции не меньше 0,5 [14]. В статье обсуждаются только статистически значимые результаты (p<0,05).

Результаты и обсуждение

Пациенты предъявляли жалобы на головные боли, чаще во второй половине дня (иногда они были связаны с повышением АД), несистемное головокружение, периодически возникающий шум и звон в ушах, снижение слуха, повышенную утомляемость, снижение настроения и памяти, часто забывчивость на имена, фамилии. Сочетание артериальной гипертонии и атеросклероза было выявлено у 74,1% больных в основной группе. Атеросклеротический процесс выявили у 25,9% пациентов. Тяжелая и умеренная формы течения артериальной гипертонии констатированы у 29,7% пациентов. В 40,7% случаев обнаружено сочетание атеросклеротического поражения мозговых и коронарных сосудов, в 7,4% — постинфарктный кардиосклероз (ПИКС). Поражение 3 сосудистых систем (мозга, сердца и нижних конечностей) наблюдалось в 18,5% случаев. В группе сравнения у 50% пациентов констатировано сочетание умеренной и тяжелой гипертонии и атеросклероза. В анамнезе у 2 (6,7%) пациентов отмечались транзиторная церебральная ишемическая атака и инфаркт мозга. У 10% больных наблюдалось сочетание атеросклеротического поражения мозговых и коронарных сосудов, у 6,7% в анамнезе — ПИКС, стентирование коронарных сосудов и аортокоронарное шунтирование. Избыточный вес и ожирение I ст. констатированы у 30% пациентов основной группы и 53,3% — в группе сравнения.

Неврологическая симптоматика у пациентов обеих групп была сопоставима и проявлялась следующими синдромами. Наличие пирамидной симптоматики в виде оживления глубоких рефлексов, наличия аксиальных рефлексов — у 59,3% больных основной группы и 53,3% — группы сравнения. Вестибулоатактические нарушения — у 29,6% пациентов основной группы и 30% — группы сравнения. Изменения со стороны когнитивной сферы выявлены в 48,1 и 30% случаев соответственно. Эмоциональные расстройства в виде тревожно-депрессивного синдрома обнаружены у 92,6% пациентов основной группы и 56,7% — группы сравнения.

К окончанию исследования на визите 2 (74-е сутки) у пациентов основной группы отмечено достоверное улучшение двигательной функции (устойчивость и походка) по шкале Тинетти, уменьшение астенических проявлений при сопоставлении с пациентами группы сравнения. При проведении анализа эффективности Мексидола в отношении эмоциональных нарушений, в частности на выраженность тревоги и депрессии (по шкале депрессии Гамильтона) (табл. 1), обнаружено, что препарат оказывал положительное влияние. По шкале CGI значительное улучшение состояния после лечения отметили 96,3% пациентов. В группе сравнения минимальное улучшение состояния отмечено у 53,3% пациентов, без изменений — у 40%, минимальное ухудшение — у 6,7% в динамике по отношению к первичной оценке состояния.

НЯ на фоне приема препарата Мексидол составили 3,7%, в 1 случае появились дискомфорт в эпигастральной области и левом подреберье, изжога. После приема гастропротекторов и снижения дозы препарата Мексидол до 2 таблеток после приема пищи все нежелательные явления регрессировали. Информация о НЯ была сообщена держателю регистрационного удостоверения.

Корреляционный анализ позволил выявить степень взаимосвязи изученных показателей психосоматического статуса больных (табл. 2).

В исходных данных основной группы корреляции обнаруживались только в деятельности сердечно-сосудистой системы. После 74-дневной последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 усиливалось взаимодействие между психическими функциями и соматической сферой. Корреляционная матрица показала, что улучшение клинического состояния пациентов с ХИМ в группе терапии Мексидолом связано с одновременным улучшением двигательной и когнитивных функций, ослаблением тревоги, депрессии и астении.

Таким образом, добавление последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 к базовой терапии способствует формированию взаимосвязей между психосоматическими функциями, что может обеспечивать больше адаптивных возможностей для пациентов с ХИМ.

Подводя итог проведенным исследованиям, можно сделать заключение о том, что включение в базовую схему лечения ХИМ на фоне артериальной гипертонии и атеро-

склероза последовательной терапии препаратами Мексидол по 500 мг в/в капельно 1 раз в сутки в течение 14 дней (фаза насыщения) и Мексидол ФОРТЕ 250 по 750 мг (1 таблетка 3 раза в сутки) в течение 60 дней (фаза максимизации терапевтического эффекта) является целесообразным. Полученные результаты свидетельствуют о большей клинической эффективности и достаточной безопасности такой сочетанной терапии. Включение препарата в те-

рапию сопровождалось достоверным улучшением когнитивных функций и эмоциональной сферы. Кроме того, на фоне приема препарата отмечались снижение утомляемости, нормализация АД, улучшение двигательной активности и уменьшение вестибулоатактических проявлений.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Стаховская ЛВ, Шамалов НА, Хасанова ДР, Мельникова ЕВ, Агафьина АС, Голиков КВ, Богданов ЭИ, Якупова АА, Рошкловская ЛВ, Лукиных ЛВ, Локштанова ТМ, Повереннова ИЕ, Щепанкевич ЛА. 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 полупарного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;(3-2):55-64. Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, Melnikova EV, Agafina 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;(3-2):55-64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>
2. Лобзин ВЮ, Емелин АЮ, Воробьев СВ, Лупанов ИА. Современные подходы к диагностике, профилактике и терапии когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(2):51-56. Lobzin VYu, Emelin AYu, Vorobyev SV, Lupanov IA. Current approaches to the diagnosis, prevention, and therapy of cognitive impairments in vascular encephalopathy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2):51-56. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-51-56>
3. Антипенко ЕА, Дерюгина АВ, Густов АВ. Системное стресслимитирующее действие мексидола при хронической ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(4):28-31. Antipenko EA, Derugina AV, Gustov AV. The system stress-limiting action of mexidol in chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(4):28-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20161164128-31>
4. Соловьева ЭЮ, Чипова ДТ. От концепции окислительного стресса к модуляции клеточной сигнализации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(8):105-111. Solovieva EYu, Chipova DT. From the conception of «oxidizing stress» to the conception of «cell signaling modulation». *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(8):105-111. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201511581105-111>
5. Воронина ТА. Роль гипоксии в развитии инсульта и судорожных состояний. Антигипоксанты. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016;14(1):63-70. Voronina TA. The role of hypoxia in stroke and convulsive states. *Antihypoxants. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;14(1):63-70. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RCF14163-70>
6. Чуканова ЕИ, Чуканова АС. 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 the drug mexidol FORTE 250 as part of sequential therapy in patients with chronic ischemia of the brain. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(9):39-45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911909139>
7. Левин ОС. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2012;(3):40-46. Levin OS. Distirculyatornyy encephalopathy: anachronism or clinical reality. *Sovremennaya Terapiya v Psihiatrii i Nevrologii*. 2012;(3):40-46. (In Russ.).
8. Tinetti ME, Ginter SF. Identifying mobility dysfunction in elderly patients. Standart neuromuscular examination or direct assessment. *JAMA*. 1988;259:1190-1193.
9. Smets EMA, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The multidimensional fatigue inventory (MFI): psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. 1995;39:315-325.
10. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *BR J Med Psychol*. 1959;32(1):50-55. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x>
11. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurology Neurosurg Psychiatr*. 1960;23:56-62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
12. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Jeffrey L. The Montreal cognitive assessment, MoCa: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:695-699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
13. Guy W, ed. *ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Revised, 1976*. DHEW Publication; 1976.
14. Наркевич ИА, Зубов НН, Кувакин ВИ. *Статистика в биомедицине, фармации и фармацевтике*. М.: КноРус; 2019. Narkevich IA, Zubov NN, Kuvakin VI. *Statistika v biomeditsine, farmatsii i farmatsevtike*. Moscow: KnoRus; 2019.

Поступила 08.06.2020

Received 08.06.2020

Принята к печати 01.08.2020

Accepted 01.08.2020