

# 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 полусферного ишемического инсульта (ЭПИКА)

Л.В. СТАХОВСКАЯ<sup>1\*</sup>, Н.А. ШАМАЛОВ<sup>1</sup>, Д.Р. ХАСАНОВА<sup>2</sup>, Е.В. МЕЛЬНИКОВА<sup>3</sup>, А.С. АГАФЬИНА<sup>4</sup>, К.В. ГОЛИКОВ<sup>5</sup>, Э.И. БОГДАНОВ<sup>6</sup>, А.А. ЯКУПОВА<sup>6</sup>, Л.В. РОШКОВСКАЯ<sup>7</sup>, Л.В. ЛУКИНЫХ<sup>8</sup>, Т.М. ЛОКШТАНОВА<sup>9</sup>, И.Е. ПОВЕРЕННОВА<sup>10</sup>, Л.А. ШЕПАНКЕВИЧ<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ГАУЗ «Межрегиональный клиничко-диагностический центр», Казань, Россия; <sup>3</sup>Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская больница №26», Санкт-Петербург, Россия; <sup>4</sup>Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская больница №40 Курортного административного района», Санкт-Петербург, Россия; <sup>5</sup>Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», Санкт-Петербург, Россия; <sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; <sup>7</sup>Санкт-Петербургское ГБУЗ «Николаевская больница», Санкт-Петербург, Россия; <sup>8</sup>ГБУЗ «Всеволожская клиническая межрайонная больница», Ленинградская область, Россия; <sup>9</sup>МУБЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова», Самара, Россия; <sup>10</sup>ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара, Россия; <sup>11</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины», Новосибирск, Россия.

**Цель исследования.** Оценить эффективность и безопасность длительной последовательной терапии препаратом мексидол у пациентов с полусферным ишемическим инсультом (ИИ) в остром и раннем восстановительном периодах. **Материал и методы.** В рандомизированное двойное слепое мультицентровое плацебо-контролируемое в параллельных группах исследование включен 151 пациент (62 мужчины и 89 женщин), рандомизированы 150 пациентов (62 мужчины и 88 женщин) в возрасте от 40 до 79 лет. Пациенты методом простой рандомизации распределялись на 2 группы: больные 1-й группы получали терапию мексидолом по 500 мг/сут внутривенно капельно в течение 10 дней с последующим приемом по 1 таблетке (125 мг) 3 раза в сут в течение 8 нед. Пациенты 2-й группы получали плацебо по аналогичной схеме. Продолжительность участия в исследовании составила от 67 до 71 сут. **Результаты.** На момент окончания терапии средний балл по модифицированной шкале Рэнкина (мШР) был ниже в 1-й группе, чем во 2-й ( $p=0,04$ ). Динамика уменьшения среднего балла по мШР (1—5-й визиты) была более выраженной в 1-й группе ( $p=0,023$ ). Доля пациентов, достигших восстановления, соответствующего 0—2 баллам по мШР (5-й визит), была достоверно выше в 1-й группе ( $p=0,039$ ). При тестировании по шкале инсульта Национального института здоровья на 5-м визите среднее значение было ниже в 1-й группе ( $p=0,035$ ). Снижение балла по шкале инсульта Национального института здоровья на момент окончания курса терапии относительно исходного уровня у пациентов с сахарным диабетом было более выражено в 1-й группе ( $p=0,038$ ). В 1-й группе в общей популяции пациентов и субпопуляции пациентов с сахарным диабетом динамика улучшения качества жизни была более выраженной и наблюдалась со 2-го визита. Доля пациентов с отсутствием проблем с передвижением в пространстве была достоверно выше в 1-й группе ( $p=0,022$ ). Достоверных различий по частоте нежелательных явлений у пациентов обеих групп выявлено не было. **Заключение.** Рекомендовано применение препарата мексидол в остром и раннем восстановительном периодах ИИ.

**Ключевые слова:** острые нарушения мозгового кровообращения, мексидол, этилметилгидроксипиридина сукцинат, эффективность и безопасность, ишемический инсульт, острый период, ранний восстановительный период, ЭПИКА.

## 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)

L.V. STAKHOVSKAYA, N.A. SHAMALOV, D.R. KHASANOVA, E.V. MELNIKOVA, A.S. AGAFIINA, K.V. GOLIKOV, E.I. BOGDANOV, A.A. YAKUPOVA, L.V. ROSHKOVSKAYA, L.V. LUKINYKH, T.M. LOKSHTANOVA, I.E. POVERENNOVA, L.A. SHEPANKEVICH

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Research Institute of Cerebrovascular Pathology and Stroke of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Interregional Clinical-Diagnostic Center, Kazan, Russia; City

Hospital №26, St. Petersburg, Russia; City Hospital №40, St. Petersburg, Russia; City General Hospital №2, St. Petersburg, Russia; Kazan State Medical University, Kazan, Russia; Nikolaev Hospital, St. Petersburg, Russia; Vsevolga Clinical Interregional Hospital, Leningrad Region, Russia; Pirogov City Clinical Hospital №1, Samara, Russia; Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara, Russia; Research Institute Experimental and Clinical Medicine, Novosibirsk, Russia

**Aim.** To evaluate the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (IS). **Material and methods.** A randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial included 151 patients (62 men and 89 women) with hemispheric IS. Using a method of simple randomization, 150 patients (62 men and 88 women), aged 40–79 years, were randomized into two groups. Patients of Group I were treated with mexidol: 500 mg/day IV infusion for 10 days, followed by 125 mg tid (375 mg/day) PO for 8 weeks. Patients of Group II received the placebo according to the same scheme. The total duration of patients' participation in trial ranged from 67 to 71 days. **Results.** By the end of treatment, the mean score on the modified Rankin scale (mRS) was lower in Group I compared to Group II ( $p=0.04$ ). In Group I, the decrease in mRS mean score (Visit 1–5) was more prominent ( $p=0.023$ ), percentage of patients with 0–2 scores by mRS scale (Visit 5) was higher ( $p=0.039$ ), mean NIHSS score lower ( $p=0.035$ ) in Visit 5 compared to group II. By the end of treatment, the decrease in mean NIHSS score in patients with diabetes mellitus was more prominent in Group I in comparison with Group II ( $p=0.038$ ). In Group I, the dynamic of improvement of quality of life was more prominent and started from Visit 2 in general population and subpopulation of patients with diabetes mellitus. The share of patients with no problems with movement in space was higher in Group I ( $p=0.022$ ). There were no statistically significant differences in frequency of side effects in patients of both groups. **Conclusion.** It is recommended to include mexidol in therapy of patients with IS in the acute and early rehabilitation stages.

**Keywords:** acute disturbances of cerebral circulation, mexidol, ethylmethylhydroxypyridine succinate, efficacy and safety, ischemic stroke, acute period, acute rehabilitation period, EPICA.

Лечение ишемического инсульта (ИИ) в настоящее время проходит в несколько этапов (неотложная помощь, стационарное лечение, реабилитация), включает реперфузию, нейропротекцию, предотвращение реокклюзии, лечение осложнений и зависит от вида и степени тяжести заболевания. Актуальность проблемы ИИ обусловлена значительной частотой развития, высокими показателями инвалидности и смертности [1].

Одним из наиболее сложных вопросов является выбор эффективной и безопасной нейропротективной терапии, которая относится к основополагающим направлениям терапии больных с ИИ. Основная цель лечения — защита нейронов от повреждающего действия ишемического каскада на клеточном и молекулярном уровнях. Накопленный опыт показал, что зона необратимых изменений в головном мозге при ИИ нарастает постепенно, по мере развития той или иной ступени ишемического каскада [2]. Своевременное вмешательство с применением нейропротективных средств может предупредить или затормозить механизмы, которые приводят к гибели нейронов в области ишемизированной ткани. Первичная нейропротекция направлена на прерывание быстрых механизмов глутамат-кальциевого каскада с целью коррекции дисбаланса возбуждающих и тормозных нейротрансмиттеров. Вторичная нейропротекция направлена на прерывание отсроченных механизмов смерти клеток и включает применение трофических факторов, антиоксидантов, нейропептидов и т.д. Нейропротективная

защита поврежденной ишемическим процессом нервной ткани эффективнее в ранние сроки развития ИИ [3].

К лекарственным средствам, улучшающим метаболизм нейронов, относится этилметилгидрокси-пиридина сукцинат (мексидол), который на протяжении многих лет активно применяется в неврологии при лечении больных с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями. В ходе экспериментальных исследований показано влияние мексидола на развитие эксайтотоксичности *in vitro*. Мексидол подавляет развитие глутамат-индуцируемой нейротоксичности, аскорбатзависимого (неферментативного) и НАДФН2-зависимого (ферментативного) железоиндуцируемого перекисного окисления липидов, обладает способностью связывать супероксидный анион-радикал, повышает активность Se-зависимой глутатионпероксидазы [4]. Эти эффекты лежат в основе его антиоксидантного и антигипоксантажного действия [5]. Результаты хемореактомного анализа молекулы мексидола показали, что главными мишенями его фармакологического действия являются ацетилхолиновые и ГАМК-А-рецепторы, ферменты ЦОГ-2, 5-ЛОГ и PPAR-рецептор [6].

Накоплен большой опыт клинического применения мексидола при острой и хронической церебральной ишемии. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии в остром периоде ИИ выявлена достоверная опережающая динамика в регрессе невроло-

гических нарушений по шкале инсульта Национального института здоровья к 14-м суткам заболевания по сравнению с группой плацебо ( $p < 0,05$ ), а также достоверное функциональное восстановление (динамика индекса Бартел — ИБ) на 21-е сутки ( $p < 0,05$ ) у больных, включенных в исследование в первые 6 ч заболевания [7].

При анализе эффективности и безопасности применения мексидола, его влияния на динамику неврологических проявлений заболевания, эмоциональный статус и качество жизни у пациентов с хронической ишемией мозга установлено, что к окончанию исследования у пациентов основной группы достоверно уменьшилась выраженность нарушений двигательной активности, нормализовались показатели качества жизни (шкала SF-36), отмечалось достоверное улучшение показателей когнитивных функций. Подтверждена высокая эффективность и безопасность лечения пациентов с хронической ишемией мозга мексидолом [8]. Проведение тромболитической терапии (ТЛТ) в сочетании с применением мексидола приводят к достоверно более быстрому уменьшению выраженности неврологического дефицита и соматических осложнений. ТЛТ в комбинации с мексидолом создает условия не только для восстановления неврологических функций, но и для предотвращения реакций вторичного повреждения головного мозга [9]. Включение мексидола в комплекс восстановительного лечения достоверно улучшает результаты реабилитации, способствуя восстановлению неврологических функций, повышению уровня бытовой адаптации [10].

Продемонстрированы положительные эффекты мексидола у пациентов в острейшем и остром периодах ИИ. На фоне внутривенного (в/в) и внутримышечного (в/м) введения препарата были отмечены полный регресс общемозговых симптомов, более полный регресс очагового дефицита, что определило целесообразность использования мексидола в комплексной терапии [11]. Одним из наиболее наглядных эффектов мексидола при его включении в состав комплексной терапии явились достоверное снижение досуточной летальности больных в остром периоде ИИ, а также тенденция к общему снижению летальности [12, 13]. Последовательное применение инъекционной и таблетированной форм мексидола способствовало уменьшению неврологической симптоматики у пациентов с ИИ в вертебрально-базиллярной системе [14].

Таким образом, результаты ранее проведенных исследований свидетельствуют об эффективности мексидола при лечении пациентов с ИИ, при этом имеется необходимость в оценке эффективности и безопасности препарата в условиях длительного курсового лечения.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность длительной последовательной терапии мексидолом (раствор (для в/в и в/м введения), таблетки) у пациентов с полушарным ИИ в остром и раннем восстановительном периодах.

## Материал и методы

Проведено мультицентровое проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах.

*Критерии включения:* первичный полушарный ИИ, подтвержденный методами КТ/МРТ, возраст 40—80 лет; способность понимать цели исследования и соблюдать требования протокола; госпитализация не позднее 72 ч от начала развития ИИ; оценка по модифицированной шкале Рэнкина на момент включения в исследование 3 балла и более; оценка по шкале инсульта Национального института здоровья от 5 до 20 баллов; оценка по шкале депрессии Бека менее 19 баллов; наличие подписанной и датированной пациентом (или же иным незаинтересованным свидетелем, который не являлся членом исследовательской команды и не находился в прямом подчинении у главного исследователя, при отсутствии физической возможности подписания пациентом) формы информированного согласия; отрицательный тест на беременность у женщин детородного возраста; согласие на использование адекватных методов контрацепции пациентами женского пола и/или готовность использования контрацепции партнерами пациентов мужского пола или воздержание от половой жизни на период проведения исследования.

*Критерии не включения:* отсутствие полушарного ИИ, подтвержденного методами КТ/МРТ; возраст менее 40 и более 80 лет; оценка по шкале инсульта Национального института здоровья менее 5 или более 20 баллов; геморрагический инсульт; геморрагический инфаркт; повторный ИИ; болезнь Паркинсона; эпилепсия; демиелинизирующие заболевания нервной системы; наследственно-дегенеративные заболевания ЦНС; инфекционные заболевания ЦНС в анамнезе; травматические повреждения головного мозга с выраженной неврологической симптоматикой и когнитивными нарушениями; нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда, давностью менее 3 мес; хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса; атриовентрикулярная блокада II—III степени; системные заболевания соединительной ткани; хроническая обструктивная болезнь легких III—IV стадии; острая хирургическая патология; декомпенсированные заболевания сердца, печени, почек, острая/хроническая почечная/печеночная недостаточность; онкологические заболевания в анамнезе; иммунодепрессивные состояния, тубер-

кулез, алкогольная или наркотическая зависимость, психические заболевания; наличие в анамнезе любого существенного, по мнению врача-исследователя, состояния, препятствующего включению в исследование; острые инфекционные заболевания менее чем за 4 нед до начала исследования; сведения о непереносимости лактозы/врожденной непереносимости галактозы; дефицита лактазы Лаппа или синдрома глюкозогалактозной мальабсорбции; беременность, период лактации; психические, физические и иные причины, не позволяющие адекватно оценивать свое состояние и правильно выполнять условия протокола исследования; пациенты, являющиеся сотрудниками исследовательского центра, компании-спонсора, а также членами их семей; участие в клиническом испытании препаратов менее чем за 3 мес до начала исследования; любые состояния и обстоятельства затрудняющие, по мнению исследователя, участие в исследовании; индивидуальная непереносимость мексидола, а также препаратов, содержащих соли янтарной кислоты и витамин В<sub>6</sub>; наличие противопоказаний к применению мексидола; отсутствие собственноручно подписанной и датированной пациентом (или же иным незаинтересованным свидетелем при отсутствии физической возможности подписания пациентом) формы информированного согласия.

**Критерии исключения:** впервые выявленные состояния и/или заболевания, описанные в критериях невключения; впервые выявленная гиперчувствительность к этилметилгидроксипиридина сукцинату; некомплаентность пациента процедурам исследования; желание пациента выйти из исследования/ отзыв пациентом информированного согласия; любое состояние пациента, требующее, по обоснованному мнению врача-исследователя, вывода пациента из исследования; нежелательные явления и серьезные нежелательные явления, при развитии которых, по мнению исследователя, дальнейшее участие в исследовании может оказаться пагубным для здоровья или благополучия пациента; отсутствие динамического наблюдения за показателями, указанными в протоколе исследования; выявление факта применения пациентом неразрешенных в данном исследовании препаратов; административные причины, в том числе грубые нарушения протокола, способные повлиять на результаты исследования.

Участники исследования методом простой рандомизации распределялись на две группы. Пациенты 1-й группы получали мексидол в течение 10 дней по 500 мг/сут в/в капельно с последующим приемом таблеток (125 мг) по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 8 нед, пациенты 2-й группы получали плацебо по аналогичной схеме. Продолжительность курса лечения мексидолом составила 66 (10+56) дней, об-

щая продолжительность участия пациента в исследовании составила не менее 67 дней и не более 71 дня. График и содержание визитов представлены в **табл. 1**.

Все пациенты, участвующие в исследовании, получали в полном объеме терапию по поводу ИИ, согласно стандартам оказания медицинской помощи и клиническим рекомендациям. Не разрешалось назначение/применение препаратов и/или биологически активных добавок следующих групп: препаратов, содержащих янтарную кислоту и ее соли (реамберин, ремаксол, цитофлавин); витамина В<sub>6</sub> и/или его производных; антиоксидантов и антигипоксантов; ноотропов.

В исследование был включен 151 пациент (62 мужчины и 89 женщин), из которых рандомизированы 150 пациентов (62 мужчины и 88 женщин) в возрасте от 40 до 79 лет; один пациент выбыл из исследования на этапе скрининга. Из 150 пациентов, допущенных к применению препарата, завершил исследование 141, выбыли досрочно 9. В анализ эффективности включены 124 пациента, завершивших исследование согласно протоколу. Кроме того, анализ эффективности был проведен в субпопуляциях пациентов: в группу больных с сахарным диабетом вошли 24 пациента (11 из 1-й группы и 13 из 2-й), в группу больных, которым была проведена ТЛТ, — 22 пациента (по 11 пациентов из 1-й и 2-й групп). В анализ безопасности включены данные 150 пациентов (62 мужчин и 88 женщин), прошедших клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Группы были сопоставимы по демографическим, клиническим и лабораторным данным (**табл. 2 и 3**).

К первичному критерию оценки эффективности (первичная конечная точка) относились результаты тестирования по модифицированной шкале Рэнкина на момент окончания курса терапии. Ко вторичным критериям оценки эффективности (вторичные конечные точки) относились результаты тестирования на момент окончания курса терапии: шкала инсульта Национального института здоровья, индекс Бартел, скрининговый опросник для определения когнитивных нарушений, набор тестов для оценки лобной дисфункции, шкала депрессии Бека, опросник оценки качества жизни (EQ-5D).

Безопасность лечения оценивали по данным физикального осмотра; общеклинического, биохимического анализов крови, коагулограммы, общего анализа мочи, ЭКГ, частоте и выраженности нежелательных явлений (НЯ).

Статистическую обработку проводили с использованием языка программирования для статистической обработки данных R. Результаты тестирования описаны с помощью среднего арифметического (*M*), стандартного отклонения (*SD*), медианы (*Me*),

Таблица 1. График и содержание визитов

Показатель	Визиты, срок проведения (дни исследования)						
	1-й визит 1-й день	2-й визит 11-й день	3-й визит день окончания стационарного этапа	активный телефон- ный зво- нок	4-й визит 36—42-й день	активный телефон- ный зво- нок	5-й визит 67—71-й день
Неврологический осмотр	X	X	X		X		X
Оценка общего состояния, клиниче- ских симптомов	X	X	X		X		X
Антропометрические измерения	X						X
Подписание пациентом информиро- ванного согласия	X						
Включение пациента в исследование	X						
Тест на беременность	X						
Рандомизация	X						
Сбор информации о сопутствующей терапии	X	X	X	X	X	X	X
ЭКГ	X	X	X		X		X
Клинический анализ крови	X	X	X		X		X
Общий анализ мочи	X		X		X		X
Биохимический анализ крови	X	X	X		X		X
Выдача препарата	X	X			X		
Учет принятого количества препарата и/или оценка комплаентности		X	X	X	X	X	X
Регистрация нежелательных явлений	X	X	X	X	X	X	X
Заполнение ИРК пациента	X	X	X	X	X	X	X
Модифицированная шкала Рэнкина	X	X	X		X		X
Шкала инсульта Национального института здоровья	X	X	X		X		X
Шкала депрессии Бека	X	X			X		X
Скрининговый опросник для опреде- ления когнитивных нарушений	X	X			X		X
Набор тестов для оценки лобной дис- функции	X	X			X		X
Индекс Бартел	X	X	X		X		X
Опросник оценки качества жизни (EQ-5D)	X	X					X

Таблица 2. Исходные демографические и клинико-лабораторные характеристики пациентов ( $M \pm SD$ )

Характеристика	Все пациенты ( $n=150$ )		Сахарный диабет ( $n=31$ )		ТЛТ ( $n=24$ )	
	1-я группа ( $n=75$ )	2-я группа ( $n=75$ )	1-я группа ( $n=15$ )	2-я группа ( $n=16$ )	1-я группа ( $n=12$ )	2-я группа ( $n=12$ )
Пол, %:						
мужчины	41,3	41,3	46,7	31,3	41,7	41,7
женщины	58,7	58,7	53,3	68,8	58,3	58,3
Возраст, годы	63,9 $\pm$ 10,3	61,5 $\pm$ 8,7	66,1 $\pm$ 9,4	64,1 $\pm$ 8,7	63,5 $\pm$ 14,9	61 $\pm$ 11,6
Рост, см	168,6 $\pm$ 8,7	168,4 $\pm$ 8,6	167,2 $\pm$ 7,6	169,1 $\pm$ 8,8	170,8 $\pm$ 7,6	167,3 $\pm$ 7,6
САД, мм рт.ст.	138,8 $\pm$ 14,3	138,7 $\pm$ 14,8	143,3 $\pm$ 18,7	144,6 $\pm$ 17,4	140,6 $\pm$ 18,6	142,1 $\pm$ 19,2
ДАД, мм рт.ст.	83,6 $\pm$ 7,8	81,6 $\pm$ 8,0	83,6 $\pm$ 7,4	85,2 $\pm$ 8,2	84,7 $\pm$ 10,6	83,2 $\pm$ 10,7
Глюкоза, ммоль/л	6,6 $\pm$ 2,4	6,5 $\pm$ 2,7	10,0 $\pm$ 3,4	9,2 $\pm$ 4,9	6,3 $\pm$ 1,8	5,5 $\pm$ 0,9
Холестерин, моль/л	5,8 $\pm$ 1,2	5,4 $\pm$ 1,2	6,6 $\pm$ 1,5	5,5 $\pm$ 1,3	5,5 $\pm$ 1,0	5,4 $\pm$ 1,2

Примечание. САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; здесь и в табл. 3—7:  $M$  — среднее арифметическое;  $SD$  — стандартное отклонение; ТЛТ — тромболитическая терапия.

квартилей, минимума (Min), максимума (Max) и ко-  
эффициента вариации. Оценка динамики для каж-  
дой группы была проведена с помощью критерия

Фридмана. Сравнение значений показателей между  
группами на каждом визите проведено с помощью  
непараметрического  $U$ -критерия Манна—Уитни,

Таблица 3. Исходные клинические характеристики обследованных пациентов ( $M \pm SD$ )

Характеристика	Все пациенты ( $n=150$ )		Сахарный диабет ( $n=31$ )		ТЛТ ( $n=24$ )	
	1-я группа ( $n=75$ )	2-я группа ( $n=75$ )	1-я группа ( $n=15$ )	2-я группа ( $n=16$ )	1-я группа ( $n=12$ )	2-я группа ( $n=12$ )
Модифицированная шкала Рэнкина, баллы	3,5±0,5	3,4±0,5	3,5±0,5	3,6±0,6	3,3±0,5	3,7±0,5
Шкала инсульта Национального института здоровья, баллы	6,9±1,8	7,3±2,4	7,2±2,3	6,8±2,0	6,0±1,4	6,7±2,2
Шкала депрессии Бека, баллы	8,2±4,4	9,1±4,6	9,1±4,6	9,2±4,5	7,6±3,1	7,9±3,3
Когнитивно-аффективная субшкала шкалы депрессии Бека, баллы	4,1±2,7	4,5±2,8	4,6±2,7	4,3±2,6	3,3±1,2	3,8±1,9
Субшкала соматических проявлений депрессии шкалы депрессии Бека, баллы	4,2±2,4	4,6±2,4	4,5±2,3	4,9±2,4	4,3±2,5	4,1±2,2
Индекс Бартел, баллы	54,5±18,7	53,7±21,1	48,3±20,2	50,0±21,4	48,3±13,5	47,9±16,2
Набор тестов для оценки лобной дисфункции:	$n=75$	$n=74$				
нормальная функция	26	28	4	6	6	5
умеренная дисфункция	33	28	8	6	4	5
выраженная дисфункция	16	18	3	4	2	2
Скрининговый опросник для определения когнитивных нарушений:						
без выраженных нарушений	61	64	13	13	11	11
выраженные нарушения	14	10	2	3	1	1

сравнение частот — с помощью точного критерия Фишера или критерия равенства частот.

Для количественных критериев рассчитано изменение полученных баллов на момент окончания курса терапии относительно исходного уровня и описано с использованием  $M$  и  $SD$ , 95% доверительного интервала для разности средних. Сравнение между группами проведено с помощью критерия Манна—Уитни. Результаты тестирования по шкале EQ-5D описаны с помощью частот и процентов.

Сравнение частот показателей между группами на каждом визите проводилось с помощью точного критерия Фишера либо критерия  $\chi^2$  Пирсона, оценка изменений результатов тестирования по категориальным шкалам на момент окончания курса терапии относительно исходного уровня — с использованием критериев Мак-Немара или Стюарта—Максвелла.

При анализе параметров безопасности для интервальных (количественных) данных для каждого визита рассчитывались:  $M$ ,  $SD$ ,  $Me$ , квартили,  $\min$ ,  $\max$ , коэффициент вариации и 95% доверительный интервал (для нормального распределения данных). После проверки интервальных данных на соответствие нормальному закону распределения (с помощью критерия Шапиро—Уилка) проведена оценка динамики количественных данных с помощью критерия Фридмана или с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). В случае обнаружения в группе пациентов статистически значи-

мых различий в динамике проводилось попарное сравнение данных между визитами в этой группе с помощью непараметрического  $T$ -критерия Вилкоксона для зависимых выборок или с помощью  $t$ -критерия Стьюдента для связанных совокупностей.

## Результаты и обсуждение

### Первичный критерий оценки эффективности

В обеих группах отмечалась положительная динамика, которая отразилась в уменьшении средних значений при оценке по модифицированной шкале Рэнкина. При этом на 5-м визите отмечена статистически значимая разница между группами ( $p=0,04$ ): в 1-й группе — 1,1±0,8 балла, во 2-й — 1,5±1,0 балла. Оценка изменения балла по модифицированной шкале Рэнкина на момент окончания терапии относительно исходного уровня (1—5-й визиты) выявила статистически значимые различия ( $p=0,023$ ) между группами: в 1-й группе — 2,3±0,7, во 2-й — 2,0±0,8 балла. В 1-й группе отмечалось более выраженное уменьшение среднего арифметического значения балла по модифицированной шкале Рэнкина относительно исходного уровня.

Следует также отметить, что имелось достоверное различие в доле пациентов, достигших восстановления 0—2 балла по данной шкале на момент окончания курса терапии (5-й визит): в 1-й группе этот показатель наблюдали у 59 (96,7%) пациентов, в группе плацебо — у 53 (84,1%) ( $p=0,039$ ).

**Таблица 4. Результаты тестирования по шкале инсульта Национального института здоровья**

Показатель	1-й визит (1-й день)	2-й визит (11-й день)	4-й визит (36–42-й дни)	5-й визит (67–71-й дни)	<i>p</i> **	<i>p</i> ***
1-я группа ( <i>n</i> =61):						
<i>M</i> ± <i>SD</i>	6,9±1,8	3,7±2,3	2,2±1,5	1,7±1,4	<0,001	<0,001
<i>Me</i>	6	3	2	1		
нижний—верхний квартиль	6—8	2—5	1—3	1—3		
2-я группа ( <i>n</i> =63):						
<i>M</i> ± <i>SD</i>	7,2±2,2	4,0±2,1	2,7±1,7	2,2±1,4	<0,001	<0,001
<i>Me</i>	7	4	3	2		
нижний—верхний квартиль	5—8	3—5	1—4	1—3		
<i>p</i> *	0,589	0,302	0,126	0,035		

*Примечание.* *p*\* — сравнение значений между группами (*U*-критерий Манна—Уитни); *p*\*\* — оценка динамики (критерий Фридмана); *p*\*\*\* — сравнение значений на момент окончания терапии (5-й визит) относительно исходного уровня (1-й визит) (*T*-критерий Вилкоксона): здесь и в табл. 6–7: *Me* — медиана.

**Таблица 5. Результаты тестирования по шкале депрессии Бека**

Группа	Отсутствие симптомов депрессии, <i>n</i> (%)				<i>p</i> **
	1-й визит	2-й визит	4-й визит	5-й визит	
Все пациенты ( <i>n</i> =124):					
1-я группа ( <i>n</i> =61)	42 (68,9)	51 (83,6)	55 (90,2)	57 (93,4)	<0,001
2-я группа ( <i>n</i> =63)	36 (57,1)	43 (68,3)	51 (81)	54 (85,7)	<0,001
<i>p</i> *	0,446	0,105	0,247	0,241	
Пациенты с ТЛТ ( <i>n</i> =22):					
1-я группа ( <i>n</i> =11)	8 (72,7)	10 (90,9)	11 (100)	11 (100)	0,019
2-я группа ( <i>n</i> =11)	8 (72,7)	7 (63,6)	8 (72,7)	9 (81,8)	0,544
<i>p</i> *	1,00	0,311	0,214	0,476	

*Примечание.* *p*\* — сравнение частот между группами; *p*\*\* — оценка динамики частоты встречаемости (критерий  $\chi^2$  для проверки наличия линейного тренда).

#### Вторичные критерии оценки эффективности

При тестировании по шкале инсульта Национального института здоровья в обеих группах была выявлена положительная динамика. На 5-м визите наблюдалась статистически значимая разница между группами терапии по значению суммы баллов: в 1-й группе среднее значение было ниже и составило 1,7±1,4 балла, во 2-й — 2,2±1,4 балла (*p*=0,035) (табл. 4). Оценка изменения общего балла по шкале инсульта Национального института здоровья на момент окончания терапии относительно исходного уровня (1–5-й визиты) выявила статистически значимые различия между группами пациентов с сахарным диабетом: в 1-й группе (*n*=11) 5,4±2,3 балла, во 2-й 4,0±1,4 балла (*p*=0,038).

При тестировании с использованием индекса Бартел, набора тестов для оценки лобной дисфункции, скринингового опросника для определения когнитивных нарушений у больных отмечалась положительная динамика, статистически значимых различий между группами терапии выявлено не было.

При оценке состояния по шкале депрессии Бека в обеих группах наблюдалось значимое увеличение

числа пациентов с отсутствием симптомов депрессии от 1-го к 5-му визитам (*p*<0,001), аналогичная зависимость выявлена у пациентов с проведенной ТЛТ в 1-й группе (*p*=0,019) (табл. 5).

При оценке состояния по когнитивно-аффективной субшкале шкалы депрессии Бека в обеих группах наблюдалась статистически значимая разница между исходным уровнем и значениями на момент окончания терапии (*p*<0,001). В субпопуляции пациентов с сахарным диабетом статистически значимая (*p*=0,014) разница между исходным и конечными значениями была обнаружена в 1-й группе и отсутствовала во 2-й (табл. 6). Статистически значимая разница между группами была выявлена на 2, 4 и 5-м визитах.

При тестировании по опроснику качества жизни EQ-5D наблюдалась значимая динамика (*p*<0,001) по ходу исследования и статистически значимая разница между значениями на 1-м и 5-м визитах в обеих группах (*p*<0,001). Статистически значимая разница между группами зафиксирована на 2-м и 5-м визитах (табл. 7). Аналогичные результаты получены в субпопуляции пациентов с сахар-

Таблица 6. Результаты тестирования по шкале депрессии Бека (сумма баллов по когнитивно-аффективной субшкале) у пациентов с сахарным диабетом

Показатель	Визит				p**	p***
	1-й	2-й	4-й	5-й		
1-я группа, n=11:					0,002	0,014
M±SD	4,2±2,8	1,8±2,6	1,8±1,3	1,3±1,5		
Me	3	1	1	1		
нижний—верхний квартиль	2,5—6	0,5—2	1—2,5	0—2,5		
2-я группа, n=13:					0,225	0,064
M±SD	4,5±2,7	3,5±2,0	3,9±2,1	2,7±1,7		
Me	4	4	4	2		
нижний—верхний квартиль	2—6	1—5	2—6	2—4		
p*	0,77	0,028	0,013	0,041		

Примечание. p\* — сравнение значений между группами (U-критерий Манна—Уитни); p\*\* — оценка динамики (критерий Фридмана); p\*\*\* — сравнение значений на момент окончания терапии (5-й визит) относительно исходного уровня (1-й визит) (T-критерий Вилкоксона).

Таблица 7. Результаты тестирования по опроснику качества жизни EQ-5D

Показатель	Визит			p**	p***
	1-й	2-й	5-й		
<i>Все пациенты (n=124)</i>					
1-я группа (n=61):				<0,001	<0,001
M±SD	47,6±17,4	71,6±15,8	83,8±15,5		
Me	50	70	90		
нижний—верхний квартиль	40—60	60—90	80—95		
2-я группа (n=63):				<0,001	<0,001
M±SD	43,8±20,3	64,4±17,6	78,2±17,5		
Me	40	63	80		
нижний—верхний квартиль	30—50	50—77,5	70—90		
p*	0,13	0,019	0,044		
<i>Пациенты с сахарным диабетом (n=24)</i>					
1-я группа (n=11):				<0,001	0,004
M±SD	45,5±18	75,8±14,3	89±9,4		
Me	50	74	90		
нижний—верхний квартиль	27,5—55	70—85	80—99		
2-я группа (n=13):				0,001	0,005
M±SD	37,7±14	60,2±18,3	72,3±21,8		
Me	35	60	80		
нижний—верхний квартиль	30—40	50—75	65—85		
p*	0,305	0,055	0,043		

Примечание. p\* — сравнение значений между группами (U-критерий Манна—Уитни); p\*\* — оценка динамики (критерий Фридмана); p\*\*\* — сравнение значений на момент окончания терапии (5-й визит) относительно исходного уровня (1-й визит) (T-критерий Вилкоксона).

ным диабетом, у которых определялись значимая динамика по ходу исследования и достоверные различия между значениями на 1-м и 5-м визитах (p=0,004 для 1-й группы; p=0,005 для 2-й). Значимая разница между группами выявлена на 5-м визите (см. табл. 7).

При раздельном анализе функций по опроснику EQ-5D (шкала сферы здоровья «передвижение») в обеих группах терапии выявили значимую (p<0,001) линейную зависимость в сторону увеличения числа пациентов с отсутствием проблем с передвижением, а также статистически значимую

разницу между группами на 2-м (p=0,011) и 5-м визитах (p=0,022) (табл. 8). Установлено, что 53 (86,9%) пациента 1-й группы отмечали, что у них не возникает никаких проблем с передвижением; 48 (78,7%) отмечали, что у них не возникает проблем с самообслуживанием; 43 (70,5%) пациента считали, что у них нет проблем с выполнением повседневных дел (работа, учеба, домашние дела, семейные обязанности, проведение досуга); 52 (85,2%) пациента не чувствовали боли и дискомфорта; 54 (88,5%) пациента не испытывали тревоги и депрессии.



**Таблица 8. Результаты тестирования по опроснику EQ-5D (оценка по субшкале сферы здоровья «передвижение», баллы)**

Оценка по субшкалам опросника EQ-5D	Частота, <i>n</i> (%)		
	1-й визит	2-й визит	5-й визит
1-я группа ( <i>n</i> =61)			
У меня нет проблем с передвижением в пространстве	8 (13,1)	34 (55,7)	53 (86,9)
У меня есть некоторые проблемы с передвижением в пространстве	42 (68,9)	27 (44,3)	8 (13,1)
Я прикован к кровати	11 (18)	0	0
2-я группа ( <i>n</i> =63)			
У меня нет проблем с передвижением в пространстве	4 (6,3)	20 (31,7)	43 (68,3)
У меня есть некоторые проблемы с передвижением в пространстве	42 (66,7)	42 (66,7)	19 (30,2)
Я прикован к кровати	17 (27)	1 (1,6)	1 (1,6)
<b>Критерий (точный критерий Фишера/критерий <math>\chi^2</math> Пирсона, <i>p</i>)</b>	<b>0,297</b>	<b>0,011</b>	<b>0,022</b>

*Примечание. p* — сравнение значений между группами. Оценка динамики частоты встречаемости (критерий  $\chi^2$  для проверки наличия линейного тренда  $p < 0,001$ ).

**Таблица 9. Нежелательные явления, не отвечающие критериям серьезности**

НЯ	1-я группа ( <i>n</i> =75)		2-я группа ( <i>n</i> =75)	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Со стороны обмена веществ:				
обострение подагры	1	1,33	2	2,67
дислипидемия	1	1,33%	0	0
увеличение печеночных ферментов	1	1,33	0	0
сахарный диабет 2-го типа	0	0	1	1,33
Со стороны ЦНС:				
эпизод спутанности сознания	1	1,33	0	0
головная боль	1	1,33	2	2,67
периодическое головокружение	0	0	1	1,33
Со стороны опорно-двигательного аппарата:				
люмбагия	1	1,33	4	5,33
боль в коленных суставах	1	1,33	0	0
Со стороны сердечно-сосудистой системы:				
повышение артериального давления	1	1,33	0	0
персистирующая форма фибрилляции предсердий	1	1,33	0	0
гипертонический криз	1	1,33	1	1,33
синусовая брадикардия	0	0	1	1,33
Со стороны желудочно-кишечного тракта и пищеварительной системы:				
эритематозная гастропатия	1	1,33	0	0
Со стороны почек и мочевыводящей системы:				
инфекция мочевыводящих путей	1	1,33	0	0
обострение хронического цистита	1	1,33	0	0
обострение хронического пиелонефрита	0	0	1	1,33
Со стороны органов зрения:				
катаракта	1	1,33	0	0
ангиопатия сетчатки обоих глаз	1	1,33	0	0
Со стороны органов слуха и равновесия:				
нейросенсорная тугоухость	0	0	1	1,33
Прочие НЯ:				
ангиолипома	1	1,33	0	0
аллергический ринит	1	1,33	0	0
абсцесс передней брюшной стенки	1	1,33	0	0
закрытый перелом 8—9 ребер слева	1	1,33	0	0
ушиб правой половины грудной клетки и правой поясничной области	1	1,33	0	0
ОРВИ	1	1,33	1	1,33
носовое кровотечение	0	0	1	1,33

*Примечание. p* — средние значения между группами (точный критерий Фишера)  $> 0,05$ .

### Оценка безопасности

Переносимость терапии мексидолом и плацебо расценена как удовлетворительная; зарегистрировано 41 нежелательное явление (НЯ) у 32 пациентов. Отмечено 37 случаев НЯ у 28 больных (табл. 9) и 4 случая серьезных НЯ (СНЯ).

В большинстве зарегистрированных НЯ связь с исследуемыми препаратами определена как отсутствующая, в 3 случаях — как возможная. Эти отклонения носили случайный характер и могли развиваться, в том числе на фоне основного и сопутствующих заболеваний. У 4 пациентов было зарегистрировано 4 СНЯ: 1 — в 1-й группе, 3 — во 2-й. Во 2-й группе СНЯ включали: повторный тяжелый ИИ; геморрагический инсульт тяжелой степени; острый холецистит. В 1-й группе зарегистрирован повторный инсульт тяжелой степени. Во всех случаях связь с исследуемой терапией отсутствовала. Все 4 пациента, у которых были зарегистрированы СНЯ, были исключены из исследования, исследуемая терапия была отменена. Летальных исходов не зарегистрировано.

Достоверных различий по частоте выявления НЯ/СНЯ у пациентов обеих групп выявлено не было. Полученные данные свидетельствуют о сопоставимом профиле безопасности препарата мексидол (раствор для в/в и в/м введения и таблетки, покрытые оболочкой) и плацебо при применении у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полусферного ИИ.

### Выводы

Эффективность и безопасность длительной последовательной терапии мексидолом в сравнении с плацебо была оценена в ходе клинического исследования у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полусферного ИИ. 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 у 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 инсульта Национального института здоровья по сравнению с плацебо. Положительное воздействие терапии мексидолом отмечено у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом.

Терапия мексидолом способствовала достоверному улучшению качества жизни, уже начиная 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.

В субпопуляции пациентов с сахарным диабетом в группе терапии мексидолом качество жизни было достоверно выше к моменту окончания терапии.

Доказана безопасность длительной последовательной терапии мексидолом у пациентов с ИИ в остром и раннем восстановительном периодах. Результаты исследования свидетельствуют, что мексидол в режиме последовательной терапии обладает благоприятным профилем переносимости и безопасности. Рекомендовано включение препарата мексидол в терапию пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ИИ.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003;103(8):4-9.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. I. Первичная нейропротекция. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2002;102:5:3-7.
3. 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;113:9-1:83-85.
4. Шулькин А.В. Влияние Мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов *in vitro*. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112:2:35-39.
5. Стаховская Л.В., Котова С.В. *Инсульт: руководство для врачей*. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2013;400.
6. Громова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С., Федотова Л.Э., Семенов В.А. Сравнительный хемореактивный анализ мексидола. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2016;4:19-30.
7. 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.
8. 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;115:2-1:71-74.

9. Чефранова Ж.Ю., Макотрова Т.А., Удачин В.А., Колединцева Е.В. Оценка эффективности применения Мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2012;112:4:49-52.
10. Ковальчук В.В. Влияние Мексидола на неврологический дефицит, социально-бытовую адаптацию и синдромы неглекта и «отталкивания» у пациентов после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111:12(2):52-57.
11. Шевченко Л.А., Кривошеев Р.В., Евдокимов В.А. К вопросу о терапевтической эффективности применения Мексидола в комплексном лечении больных, страдающих мозговыми инсультами. *Международный неврологический журнал*. 2006;2(6):88-92.
12. Воронина Т.А. *Отечественный препарат нового поколения Мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение*. Методические рекомендации НИИ фармакологии РАМН. М. 2003.
13. Спасенников Б.А. Применение Мексидола в терапии церебрального инсульта. *Медицинские науки*. 2017;58:1-16.
14. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Юрченко Ф.В. Мексидол в реабилитации больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт. *Фарматека*. 2009;15:105-108.