

Опыт применения Мексидола в клинической практике терапевта

А.И. Мартынов, д.м.н., профессор, Академик РАН, кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Г.Н. Гороховская, д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

В.Л. Юн, к.м.н., ассистент, кафедра внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

М.М. Петина, к.м.н., заведующий 2-м терапевтическим отделением, врач-терапевт, КДЦ МЕДСИ, г. Москва

А.П. Кондрахин, к.м.н., врач – клинический фармаколог, ГБУЗ ГВВ 2 ДЗМ, г. Москва

В.В. Топоркова, к.м.н., врач-кардиолог, АО МЕДСИ-2 КДЦП, г. Москва

О.П. Николин, к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва

Демографическая ситуация последних десятилетий характеризуется увеличением числа лиц пожилого и старческого возраста, для которых, вследствие возрастных физиологических особенностей, характерно развитие хронической ишемии мозга (ХИМ). В настоящее время ХИМ составляет 60–75% от всех цереброваскулярных заболеваний. Ишемические инсульты в большинстве случаев развиваются на фоне ХИМ и являются фактором, приводящим к нарастанию очаговых и диффузных ишемических или ишемически-дегенеративных изменений головного мозга, усугубляющих течение ХИМ и ускоряющих развитие у пациентов деменции.

При ишемии происходит резкое усиление окислительных процессов, что в сочетании с недостаточностью системы антиоксидантной защиты приводит к окислительному стрессу. Патогенетически объяснимо включить в схему терапии ХИМ антиоксидантные препараты, одним из ярких представителей которых является препарат Мексидол с убедительной доказательной базой.

Если не проводить лечение и не устранить избыток активных форм кислорода, генерируемых при ишемии, происходит активация каскада реакций, вызывающих хаотическую (некроз) или программируемую (апоптоз) гибель клетки. Успешное решение данной проблемы осуществимо при обеспечении медицинских работников необходимой лечебной информацией.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, старение, пожилой, старческий возраст, окислительный стресс, антиоксидантное действие, нейропротекция, Мексидол

Experience of using Mexidol in the clinical practice of a therapist

A.I. Martynov, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Department of Hospital Therapy No. 1 of the Faculty of Medicine of the Moscow State Medical University named after A.I. Evdokimov

G.N. Gorokhovskaya, MD, Professor, Department of Hospital Therapy No. 1 of the Medical Faculty of the Moscow State Medical University named after A.I. Evdokimov

V.L. Yun, Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Internal Diseases, Faculty of Dentistry, Moscow State Medical University named after A.I. Evdokimov

M.M. Petina, Candidate of Medical Sciences, Head of the 2nd therapeutic department, general practitioner, KDC MEDSI, Moscow

A.P. Kondrakhin, Candidate of Medical Sciences, clinical pharmacologist, GBUZ GVV 2 DZM, Moscow

V.V. Toporkova, Candidate of Medical Sciences, cardiologist, JSC MEDSI-2 KDCP, Moscow

O.P. Nikolin, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Hospital Therapy No. 1 of the Medical Faculty of the Moscow State Medical University named after A.I. Evdokimov

The demographic situation of recent decades is characterized by an increase in the number of elderly and senile people, for whom, due to age-related physiological characteristics, the development of chronic cerebral ischemia (CHEM) is characteristic. Currently, CHEM accounts for 60-75% of all cerebrovascular diseases. Ischemic strokes in most cases develop against the background of CHEM and are a factor leading to an increase in focal and diffuse ischemic or ischemic-degenerative changes in the brain, aggravating the course of CHEM and accelerating the development of dementia in patients. With ischemia, there is a sharp increase in oxidative processes, which, combined with the insufficiency of the antioxidant defense system, leads to oxidative stress. Pathogenetically, it is understandable to include antioxidant drugs in the treatment regimen, one of the brightest representatives of which is the drug Mexidol with a convincing evidence base.

If treatment is not carried out and the excess of reactive oxygen species generated during ischemia is not eliminated, a cascade of reactions is activated that cause chaotic (necrosis) or programmed (apoptosis) cell death. A successful solution to this problem is feasible if medical workers are provided with the necessary medical information.

Keywords: chronic brain ischemia, aging, elderly, senile age, oxidative stress, antioxidant effect, neuroprotection, Mexidol

В настоящее время в России, вследствие ухудшения демографической ситуации, резкого снижения рождаемости, увеличения числа людей старших возрастных групп в структуре населения, роста хронических заболеваний задача повышения эффективности ресурсов здравоохранения становится все более сложной. Потребность населения в амбулаторно-поликлинической медицинской помощи в значительной мере определяется демографической составляющей, а также ростом общей заболеваемости и её социальных последствий. Существует четкая зависимость между возрастным составом населения и характером его обращений в амбулаторно-поликлинические учреждения [1].

Ежегодно доля лиц пожилого возраста увеличивается на 2% [2]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), число лиц в возрасте старше 65 лет увеличится с 71 млн. в 2010 г. до 524 млн. (8% глобального населения) в 2030 г. и почти до 15 млрд. (16%) в 2050 г. [3]. При этом самой быстро растущей группой населения в экономически развитых странах, являются лица 80 лет и старше [4].

Многочисленные научные исследования и клинические наблюдения свидетельствуют о существенном изменении морфологии и функции всех систем и органов человеческого организма по мере его старения. На этом фоне значительно увеличивается частота различных заболеваний, меняются их клинические проявления и характер течения, снижается физическая активность людей, возможность самообслуживания, увеличивается процент летальности. Все это свидетельствует о возрастании значимости геронтологии и гериатрии — направлений медицины, изучающих процессы старения человека, особенности проявления и течения заболеваний, их лечения и предупреждения осложнений у людей пожилого и старческого возраста [5].

Старение является процессом прогрессирующего замедления всех физиологических функций организма и характеризуется нарушением биологических процессов, приводящим к аккумуляции негативных изменений в клеточных и субклеточных структурах. При старении нарушается весь функциональный спектр реакций: когнитивные и моторные функции, эмоции, память, адаптивное поведение, скорость реакций, кроме того, старение провоцирует возрастные нейродегенеративные заболевания [6].

У пожилых людей часто развитию осложненного течения способствует наличие сопутствующих хронических заболеваний, среди которых лидируют сердечно-сосудистые, сахарный диабет, инсульты, деменция [7] или их сочетание. Полиморбидность является одной из самых актуальных проблем гериатрии.

Таким образом, основную часть пациентов поликлинического звена составляет население пожилого и старческого возраста с характерными физиологическими особенностями.

Клиническая практика показывает, что одной из самых частых причин повторных обращений пожилых пациентов к врачу являются астено-невротические

расстройства, так как длительные проявления физической и психической астении существенно ухудшают качество жизни, особенно на фоне других хронических заболеваний [8]. Неврологические и нейропсихологические расстройства в виде проявления хронической ишемии головного мозга (ХИМ) присутствуют у 60% пожилых [9].

При ишемии происходит резкое усиление окислительных процессов, что в сочетании с недостаточностью системы антиоксидантной защиты приводит к окислительному стрессу [10]. Особая опасность развития окислительного стресса в ЦНС определяется значительной интенсивностью окислительного метаболизма мозга. Дополнительным фактором развития окислительного стресса в ткани мозга является высокое содержание в ней липидов (около 50% сухого вещества), ненасыщенные связи которых — субстрат перекисного окисления липидов (ПОЛ). При этом активность ферментативных антиоксидантных систем (каталаза, глутатионпероксидаза) в мозге значительно ниже, чем в других тканях, что еще больше повышает риск развития патологических последствий окислительного стресса [11, 12].

Расстройства церебральной циркуляции и нарушение обеспечения тканей головного мозга кислородом приводят к развитию «ишемического каскада», в результате которого происходят деполаризация клеточных мембран, высвобождение глутамата, активация NMDA-рецепторов, активация кальциевых каналов и внутриклеточных ферментов, синтез оксида азота и образование свободных радикалов. Исходом этих процессов является апоптоз. Поэтому фармакотерапия больных с острой и хронической церебральной ишемией должна быть направлена не только на коррекцию факторов риска развития любой сосудистой патологии, но и на разрыв цепи ишемического каскада [13].

В амбулаторной практике для лечения ишемии мозга и возрастных нейродегенеративных болезней с успехом применяется отечественный оригинальный лекарственный препарат Мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат). Его механизм действия определяется влиянием на процессы, которые являются базисными в повреждающем действии на клеточные структуры, в том числе при старении, а именно, он обладает антиоксидантным, антигипоксантным и мембранотропным эффектами [14], способностью улучшать энергетический статус клетки [15], уменьшать глутаматную эксайтотоксичность [16]. Мексидол восстанавливает биохимические процессы в цикле Кребса, подавляет аскорбатзависимое (неферментативное) и НАДФН2 — зависимое ПОЛ, значительно повышает активность Se-зависимой глутатионпероксидазы, снижает активность индуцибельной NO-синтазы, в высоких концентрациях способен связывать супероксидный анион-радикал [17, 18].

Мексидол является препаратом мультимодальной нейропротекции, что подтверждено целым рядом клинических исследований и успешным использованием в реальной клинической практике [19].

Так, в исследовании с участием 43 пациентов (19 мужчин и 24 женщины) в возрасте от 42 до 75 лет (средний возраст $61,2 \pm 8,8$ года) оценивали эффективность мексидола при дисциркуляторной энцефалопатии I–II стадии [20]. Мексидол получали 23 пациента в суточной дозе 300 мг (утром 4 мл 5% раствора на 250 мл физиологического раствора внутривенно капельно и вечером — 2 мл 5% раствора внутримышечно) в течение 10 дней. При необходимости больные получали базисную антигипертензивную, кардиальную и антидиабетическую терапию. Группу сравнения составили 20 пациентов, сопоставимых по полу, возрасту и характеру заболевания, получавших базисную терапию. После курса лечения у больных, получавших Мексидол, было отмечено достоверное повышение резистентности липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности, выделенных из сыворотки крови пациентов (до нормальных значений или на 44% от исходного уровня), к окислению, что свидетельствует о восстановлении активности эндогенной антиоксидантной системы. В группе сравнения данный показатель оставался сниженным. Выявлено статистически значимое (на 12,7%) снижение уровня гидроперекисей липидов у пациентов, получавших Мексидол, в то время как в группе больных, получавших лишь базисную терапию, каких-либо изменений в параметрах ПОЛ не произошло.

В аналогичном исследовании Абраменко Ю.В. [21] 40 пациентов в возрасте от 55 до 74 лет с ХИМ (I – II стадии) были рандомизированы на две группы — основную и контрольную — по 20 человек в каждой. Пациенты основной группы получали Мексидол внутримышечно 100 мг в течение первых 10 дней, затем перорально по 125 мг 3 раза в день в течение 20 дней в сочетании с базисной терапией. Пациенты контрольной группы получали в течение 30 дней только базисную терапию. На фоне лечения Мексидолом у больных основной группы в отличие от группы контроля уже на 10-й день от начала приема препарата достоверно ($p < 0,05$) уменьшалось содержание в крови малонового диальдегида (МДА), а после окончания курса лечения достоверно повышались активность антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы и общая антиоксидантная активность плазмы крови ($p < 0,05$).

В открытом несравнительном исследовании [22] оценивали эффективность Мексидола у 30 женщин (средний возраст 66,7 года) с дисциркуляторной энцефалопатией I – II стадии. Мексидол назначали в течение 15 дней 1 раз в сутки внутримышечно в дозе 250 мг (5 мл 5% раствора) с переходом на прием по 1 таблетке (125 мг) 3 раза в день в течение 60 дней. Курс лечения препаратом обеспечивал снижение астенической и тревожной симптоматики у пожилых пациентов с ХИМ и положительную динамику в когнитивной симптоматике нейродинамического типа, а также уменьшал предрасположенность к окислительным процессам ЛПНП *in vivo* [23].

Высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость Мексидол продемонстрировал в международном многоцентровом рандомизированном

двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MEMO [24]. Исследование было проведено в 15 клинических центрах, расположенных на территории Российской Федерации и Республики Узбекистан, с включением 318 пациентов с ХИМ в возрасте от 40 до 90 лет. Пациенты были рандомизированы в 2 группы, больные 1-й группы получали Мексидол внутривенно 500 мг 1 раз в сутки на протяжении 14 сут, далее Мексидол ФОРТЕ 250 назначался перорально по 250 мг 3 раза в сутки в течение последующих 60 сут; больные 2-й группы в аналогичном режиме получали плацебо. В качестве первичного критерия эффективности было выбрано среднее значение изменения балла по шкале MoCA на этапе завершения исследования пациентом по сравнению с исходным уровнем. По завершении исследования между 1-й и 2-й группами были выявлены достоверные различия по результату шкалы MoCA ($p < 0,000001$). Нижняя граница 95% доверительного интервала для разности средних показателей основного критерия эффективности между 1-й и 2-й группами составила 1,51, что позволяет констатировать более высокую эффективность применения Мексидола. По оценкам вторичных конечных точек статистически значимое преимущество над плацебо на конечном визите достигнуто по следующим параметрам: тест замены цифровых символов, шкала оценки астении MFI-20, шкала тревоги Бека, опросник Вейна, шкала Тинетти, опросник SF-36 (психологический компонент здоровья), шкала CGI (шкала общего клинического впечатления). Установлен сопоставимый характер профиля безопасности Мексидола и плацебо. Таким образом, продемонстрированы обоснованность и целесообразность последовательного применения Мексидола и Мексидола ФОРТЕ 250 при лечении пациентов с ХИМ [24].

Также в рамках исследования MEMO была оценена эффективность Мексидола у пациентов разных возрастных групп с ХИМ с когнитивными нарушениями [12]. Эффективность лечения оценивалась в трех возрастных группах: 40–60 ($n=163$), 61–75 ($n=141$) и 76–90 ($n=13$) лет. В качестве первичной конечной точки эффективности рассматривалось увеличение в динамике суммы баллов по шкале MoCA в виде абсолютной разницы между суммой баллов до начала лечения и на 75-й день терапии. В качестве вторичных конечных точек эффективности рассматривалась динамика суммы баллов по следующим опросникам и шкалам: тест замены цифровых символов, опросник качества жизни SF-36, шкала субъективной оценки астении MFI-20, опросник вегетативных нарушений Вейна, шкала тревоги Бека, шкала двигательной активности Тинетти. В результате положительная динамика выраженности когнитивных, эмоциональных и двигательных нарушений в группах 40–60 и 61–75 лет через 75 дней терапии была выявлена у больных, получавших как Мексидол, так и плацебо, однако у пациентов, получавших Мексидол, эти изменения оказались более выраженными, на что указывают более высокие значения медианы абсолютной разницы суммы баллов изучаемых показателей. Таким образом, у пациентов с ХИМ

значимо более выраженное улучшение когнитивных и двигательных функций, повышение качества жизни, уменьшение выраженности вегетативных нарушений, астении и тревожности через 75 дней терапии наблюдались на фоне применения Мексидола по сравнению с плацебо. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения Мексидола для лечения пациентов разного возраста с ХИМ.

На основе исследования МЕМО был проведен субанализ эффективности Мексидола у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [25]. Мексидол для внутривенного введения и Мексидол ФОРТЕ 250 перорально в группах пациентов с АГ и без таковой оценивался в аспекте влияния препарата на когнитивное функционирование, а также выраженность астенических, тревожных, вегетативных и двигательных нарушений и качество жизни в условиях ХИМ. В рамках субанализа пациенты с ХИМ были разделены на 4 подгруппы: 1-я — пациенты с АГ, получавшие препараты Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (n=144); 2-я — пациенты с АГ, получавшие плацебо (n=146); 3-я — пациенты без АГ, получавшие Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (n=15); 4-я — пациенты без АГ, получавшие плацебо (n=12). В конце периода наблюдения были выявлены статистически значимые различия в динамике баллов по шкале MoCA между группами пациентов, получавших Мексидол и плацебо (p=0,000), свидетельствующие о превосходящей эффективности применения Мексидола в подгруппе пациентов с АГ. На фоне терапии препаратом Мексидол, в отличие от плацебо, медианное значение балла по шкале MoCA в конце периода наблюдения достигло уровня нормы у всех пациентов. При оценке вторичных конечных точек эффективности статистически значимое преимущество Мексидола над плацебо в популяции пациентов с АГ на конечном визите было достигнуто по следующим параметрам: тест замены цифровых символов, шкала оценки астении MFI-20, шкала тревоги Бека, шкала Тинетти, психологический компонент здоровья по опроснику SF-36. Установлен сопоставимый характер профиля безопасности Мексидола и плацебо. Полученные результаты дают основания рекомендовать длительное последовательное применение препарата Мексидол в комплексном лечении пациентов с АГ и ХИМ в качестве инструмента защиты головного мозга

как органа-мишени АГ и средства патогенетически обоснованной терапии когнитивных, эмоциональных, астенических, вегетативных и двигательных нарушений. Рекомендованная схема терапии, подтвердившая свою эффективность и высокий профиль безопасности у пациентов с ХИМ на фоне АГ: инъекции по 500 мг/сут в течение 14 дней с последующим применением таблеток Мексидол ФОРТЕ 250 по 250 мг 3 раза/сут в течение 2 мес [25].

Заключение

Имеющиеся на сегодняшний день данные многочисленных клинических исследований свидетельствуют о целесообразности применения Мексидола в клинической практике терапевта. Препарат нормализует клеточный энергосинтез, нарушенный при ишемии, нейтрализует свободные радикалы, стабилизирует мембраны клеток, подавляя ПОЛ. Противоишемическое действие мексидола реализуется за счет антиоксидантного, антигипоксантажного и мембраностабилизирующего эффектов. Препарат оказывает дополнительное ноотропное, противосудорожное и анксиолитическое действие, повышает устойчивость организма к стрессу, нормализует метаболические процессы в ишемизированных участках. С учетом быстрого старения населения и роста числа пожилых пациентов с полиморбидностью свойства Мексидола позволяют применять его у больных с сочетанной патологией без назначения дополнительной терапии, для избегания полипрагмазии и снижения риска развития лекарственных взаимодействий и других нежелательных реакций. Мексидол обладает благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью, является малотоксичным препаратом с большой терапевтической широтой, практически не обладает побочными эффектами, характерных для нейропротекторных и нейропсихотропных препаратов, не оказывает седативного, миорелаксантажного, стимулирующего, эйфоризирующего действия, а также характеризуется низким риском лекарственных взаимодействий [26].

В 2018 году была выпущена новая дозировка Мексидола — Мексидол ФОРТЕ 250 (250 мг в одной таблетке), что значительно повысило приверженность пациентов к терапии.

Список литературы находится в редакции