

Применение мексидола в интенсивной терапии острого тяжелого ишемического инсульта

В.И. СЕРЕГИН*, Т.В. ДРОНОВА

ГБУ РО «Скопинская ЦРБ», Рязанская область, Россия

The use of mexidol in the intensive treatment of acute severe ischemic stroke

V.I. SEREGIN, T.V. DRONOVA

Skopinsky Central District Hospital, Ryazan Region, Russia

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности раннего применения мексидола в остром периоде тяжелого ишемического инсульта (ИИ). **Материал и методы.** В исследование были включены 112 больных в возрасте 35—85 лет с тяжелым ИИ. Больные были разделены на две группы, сопоставимые по полу и возрасту. Основная группа ($n=59$) получала мексидол в дозе 400 мг в сутки внутривенно в течение 10 дней и базисную терапию. Группа сравнения ($n=53$) получала только базисную терапию. **Результаты и обсуждение.** В основной группе доля благоприятных исходов при тяжелом ИИ как при раннем, так и при отсроченном лечении (по шкале Рэнкина) была выше, чем в группе сравнения, а летальность существенно ниже. Результаты проведенного исследования показали, что применение мексидола повышает эффективность терапии. Препарат может быть рекомендован для лечения больных с тяжелым каротидным ИИ.

Ключевые слова: тяжелый ишемический инсульт, мексидол, лечение.

Objective: To study the efficacy and safety of early use of mexidol in the acute stage of severe ischemic stroke (IS). **Material and methods:** A study included 112 patients, aged from 35 to 85 years, with a severe IS. Patients were stratified into two age and sex-matched groups. The main group ($n=59$) received mexidol in dose of 500 mg daily intravenously during 10 days in addition to standard treatment. The comparison group ($n=53$) received standard treatment only. **Results:** In the main group, the percentage of good outcomes, assessed by the Rankin scale, was higher in earlier as well in delayed treatment and the fatality was lower compared to the comparison group. **Conclusion:** Mexidol increased the efficacy of treatment and may be recommended for treatment of patients with severe carotid IS.

Key words: severe ischemic stroke, mexidol, treatment.

В структуре общей смертности сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место. За последние 5 лет в РФ от болезней системы органов кровообращения умерли 6,4 млн человек, из них 18,9% — трудоспособного возраста. Среди смертности от болезней системы кровообращения первое место занимает ишемическая болезнь сердца (48%), второе — сосудистые заболевания мозга (39%) [1]. В нашей стране смертность у мужчин в возрасте 35—74 лет от сердечно-сосудистых заболеваний в 5 раз выше, чем в США, и в 9 раз выше, чем во Франции и Австралии. У женщин в РФ она выше по сравнению с США, Австралией и Францией в 4, 9 и 10 раз соответственно.

В Рязанской области в структуре общей смертности острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) занимают второе место. Так, ранняя 30-дневная летальность от ОНМК составляет 34,6%,

в течение года умирают еще половина пациентов. Треть больных нуждаются в посторонней помощи, еще 20% не могут самостоятельно ходить, лишь 8% выживших больных способны вернуться к прежней работе [2]. Распространенность недифференцированного инсульта на территории РФ составила 7,07 на 1000 населения в 2009 г. и снизилась в 1,5 раза в 2010 г. — 4,58 на 1000 населения. В 2003 г. данный показатель составлял 12,26 на 1000 населения. Стандартизованные показатели заболеваемости ОНМК в РФ в 2009 г. составили 3,52 случая на 1000 населения, в 2010 г. заболеваемость была несколько ниже и составила 3,28 случая на 1000 населения. Однако у мужчин она выросла на 8% по сравнению с предыдущим годом и составила 4,15 на 1000 населения, а у женщин в 2010 г. впервые снизилась за последнее десятилетие [3].

Оказание квалифицированной медицинской помощи больным с ОНМК, способной привести к снижению смертности и инвалидизации, ограничено рамками терапевтического окна (от 3 до 6 ч). Оказать такую помощь можно в специализированных медицинских учреждениях — региональных сосудистых центрах и неврологических отделениях для лечения больных с ОНМК.

Одним из основных механизмов повреждения клеток при ОНМК является оксидантный стресс. Наличие в мозге большого количества липидов, относительно низкая активность антиоксидантных систем объясняют его подверженность оксидантному повреждению. В его развитии ведущую роль играет гипоксия, но наряду с этим, наличие коллапсальных, спонтанная или индуцированная реканализация окклюзированного сосуда могут приводить к постишемической гиперемии. Возникающий избыток кровотока не соответствует метаболическим потребностям мозга и способен инициировать новую волну оксидантного повреждения [4], устранение оксидантного стресса является важным компонентом терапии ОНМК.

Представителем эффективных препаратов из группы антиоксидантов и антигипоксантов является мексидол [5]. Это обусловлено наличием в его молекуле соединений 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и янтарной кислоты. Присутствие 3-гидроксипиридина обеспечивает его антиоксидантные и мембранотропные эффекты, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов. Наличие сукцината в структуре мексидола делает его функционально значимым для многих процессов, протекающих в организме, в частности, для нормализации энергетического обмена в клетке. Сочетание в структуре мексидола двух соединений с важными свойствами обеспечивает его хорошую проницаемость через гематоэнцефалический барьер, высокую биодоступность и воздействие на различные мишени, следствием чего является широкий спектр эффектов препарата и высокий терапевтический потенциал [6]. Эффективность мексидола изучена в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [7].

Цель работы — изучение эффективности и безопасности раннего применения мексидола в остром периоде тяжелого каротидного ишемического инсульта (ИИ).

Материал и методы

В исследование были включены 112 больных в возрасте 35—85 лет с тяжелым ИИ в системе сонной артерии, госпитализированных в 1-е сутки заболевания. Диагноз устанавливался клинически, если у больного имело место (в течение минут или часов)

развитие острой очаговой неврологической симптоматики длительностью не менее 24 ч, подтвержденное данными нейровизуализационного обследования. В исследование не включали больных с повторным ОНМК, острым инфарктом миокарда, острой сердечной недостаточностью.

Тяжесть состояния оценивали по Скандинавской шкале инсульта, степень нарушения сознания — по шкале комы Глазго, степень восстановления функций — по шкале Рэнкина. Неблагоприятными исходами считали смерть больного и выраженную инвалидизацию (6 и 5 баллов по шкале Рэнкина соответственно). Также оценивали побочные эффекты мексидола.

Основная группа (59 больных) получала мексидол по 400 мг в сутки внутривенно в течение 10 дней и базисную терапию, включая гемодилюцию, коррекцию гемодинамики, дыхательной и сердечной деятельности, внутричерепного давления, водно-электролитного обмена. Группа сравнения (53 больных) получала только базисную терапию. Группы были сопоставимы по возрастному и половому составу.

Результаты и обсуждение

Динамика степени очагового неврологического дефицита и общемозговой симптоматики в процессе лечения мексидолом и стандартной терапии была существенно выше у пациентов в основной группе, 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 (3 и 4 балла по шкале Рэнкина) была выше, а летальность (6 баллов по шкале Рэнкина) — существенно ниже, чем в группе сравнения (табл. 1).

Применение мексидола оказалось наиболее эффективным у больных с тяжелым и среднетяжелым нарушениями сознания ($p < 0,001$). Так, летальность среди больных с тяжелым нарушением сознания (4—8 баллов по шкале комы Глазго) в группе сравнения составила 100%, а в основной группе — всего 25%. Частота благоприятных исходов инсульта (3 и 4 балла по шкале Рэнкина) у больных с легким и умеренным нарушением сознания (13—15 баллов по шкале комы Глазго) также была выше в основной группе ($p < 0,001$) (табл. 2).

При оценке побочных эффектов оказалось, что внутривенное струйное введение мексидола у 17% больных вызвало першение в горле, кашель. При большем разведении мексидола эти побочные эффекты отсутствовали.

Таким образом, при раннем применении мексидола у больных с тяжелым ИИ наблюдалась отчетливая тенденция к улучшению общемозговой симптоматики и неврологических функций ($p > 0,05$).

Таблица 1. Исходы ишемического инсульта тяжелой степени в зависимости от уровня сознания в раннем периоде заболевания

| № | Исход по шкале Ранкина (баллы) | Группы | Доля больных по шкале комы Глазго (%) | | | |
|-----|--------------------------------|-------------|---------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | | А | Б | В | Г |
| 1. | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 2. | 3 | Контрольная | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3. | | Основная | 0 | 4,0±2,6 | 7,0±3,1 | 23,0±1,7 |
| 4. | | <i>p</i> | 0 | (<i>p</i> >0,05) | (<i>p</i> <0,05) | (<i>p</i> <0,001) |
| 5. | 4 | Контрольная | 0 | 7,0±1,1 | 40,0±6,7 | 4,0±2,7 |
| 6. | | Основная | 25,0±5,6 | 4,0±2,6 | 7,0±3,3 | 15,0±4,6 |
| 7. | | <i>p</i> | (<i>p</i> <0,001) | (<i>p</i> >0,05) | (<i>p</i> <0,001) | (<i>p</i> <0,05) |
| 8. | 5 | Контрольная | 0 | 13,0±4,6 | 0 | 92,0±3,7 |
| 9. | | Основная | 50,0±6,5 | 57,0±6,4 | 53,0±6,5 | 54,0±6,5 |
| 10. | | <i>p</i> | (<i>p</i> <0,001) | (<i>p</i> <0,001) | (<i>p</i> <0,001) | (<i>p</i> <0,001) |
| 11. | 6 | Контрольная | 100 | 80,0±3,0 | 60,0±6,7 | 4,0±2,7 |
| 12. | | Основная | 25,0±5,6 | 35,0±6,2 | 33,0±6,3 | 8,0±3,5 |
| 13. | | <i>p</i> | (<i>p</i> <0,001) | (<i>p</i> <0,001) | (<i>p</i> <0,001) | (<i>p</i> <0,05) |
| 10. | Всего | Контрольная | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 11. | | Основная | 100 | 100 | 100 | 100 |

Примечание. А, Б, В, Г — уровень сознания по шкале комы Глазго. А: 4—8 баллов; Б: 9—12 баллов; В: 13—14 баллов; Г: 15 баллов.

Таблица 2. Сравнение между группами эффективности курсового применения мексидола в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе тяжелой степени (на 11-й день после начала лечения).

| 1. | Показатель | Группы | | <i>p</i> |
|----|--|------------|-------------|----------------|
| | | основная | контрольная | |
| 2. | Летальность | 27,0 ± 5,8 | 42,0±6,8 | <i>p</i> >0,05 |
| 3. | Общая частота благоприятных исходов | 73,0 ± 5,8 | 58,0±6,8 | <i>p</i> >0,05 |
| 4. | Снижение выраженности общемозговой симптоматики | 80,0±4,5 | 71,0±5,4 | <i>p</i> >0,05 |
| 5. | Регресс сенсорно-моторной афазии | 74,0±5,7 | 48,0±6,9 | <i>p</i> <0,01 |
| 6. | Регресс очаговой неврологической симптоматики | 56,0±6,5 | 34,0±6,5 | <i>p</i> <0,05 |
| 7. | Регресс когнитивных нарушений | 41,0±6,4 | 26,0±6,0 | <i>p</i> <0,05 |
| 8. | Улучшение общего состояния (по объективной и субъективной оценкам) | 78,0±5,4 | 56,0±6,8 | <i>p</i> <0,05 |

Наблюдалось пробуждающее действие на больных, находящихся в коме (*p*>0,05); более быстрые темпы восстановления речи (*p*<0,01). Эффективность применения мексидола зависит от сроков начала лечения и от исходного состояния больного: максимальный эффект наблюдается при начале лечения в период терапевтического окна. Такая терапия, с одной стороны, позволяет увеличить его диапазон и создает запас времени для использования тромболитических препаратов, а с другой, — обеспечивает условия для предупреждения вторичных повреждений мозговой ткани, связанных с реперфузией [2, 8].

Результаты проведенного исследования показали, что применение мексидола повышает эффективность терапии, о чем свидетельствуют снижение числа летальных исходов среди больных с изначально тяжелыми нарушениями сознания. Раннее и правильное вмешательство в случае возникновения тяжелого инсульта может существенно уменьшить смертность и другие серьезные последствия болезни. Препарат при правильном введении не вызывает побочных эффектов. Назначение мексидола может быть рекомендовано для лечения больных с тяжелым каротидным ИИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Инсульт*. Руководство для врачей. Под ред. Л.В. Стаховской, С.В. Котова. М.: ООО «Издательство МИА»; 2014;400.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007;8:81-84.
3. Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориального популяционного регистра (2009—2010). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;5:4-10.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга*. М. 2001.
5. Хасанова Д.Р., Гаврилов И.А., Прокофьева Ю.В. Опыт внедрения многоуровневой системы оказания медицинской помощи больным с инсультом в Республике Татарстан. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;8(2):74-79.
6. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;12:86-90.
7. Стаховская Л.В., Скворцова В.И., Нарциссов Я.Р. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо — контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;8:47-54.
8. *Ведение больных с ОНМК на догоспитальном этапе. Методические рекомендации*. Под ред. В.И. Скворцовой. 2010.