

## Современные подходы к нейропротективной терапии ишемического инсульта

Л.В. СТАХОВСКАЯ<sup>1</sup>, Е.А. ТЮТЮМОВА<sup>2\*</sup>, А.И. ФЕДИН<sup>2</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>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Приведены результаты серии отечественных клинических исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности препарата мексидол у пациентов с цереброваскулярными расстройствами, в частности с ишемическим инсультом (ИИ). Подчеркивается, что применение мексидола ассоциировано с более полным и быстрым регрессом очагового неврологического дефицита. Отмечаются хорошая переносимость лечения мексидолом и отсутствие существенных нежелательных побочных эффектов. Рекомендуется применение препарата в формах для энтерального и парентерального применения у больных с ИИ.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, лечение, мексидол.

### Modern approaches to neuroprotective treatment of ischemic stroke

L.V. STAKHOVSKAYA, E.A. TYUTYUMOVA, A.I. FEDIN

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Research Institute of Cerebrovascular Pathology and Stroke of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Department of Neurology FAPE Pirogov Russian National Research Medical University, Russia

The authors present the results of domestic clinical trials on the efficacy and safety of mexidol in patients with cerebrovascular disorders including ischemic stroke (IS). The use of mexidol is associated with complete and rapid regression of the focal neurological deficit. Mexidol is well tolerated with no significant side-effects. The drug is recommended for enteral and parenteral administration in patients with IS.

**Keywords:** ischemic stroke, treatment, mexidol.

Инсульт продолжает оставаться одной из актуальных проблем современной медицины, являясь основной причиной инвалидизации населения [1]. В последние годы неуклонно увеличивается число инвалидов после инсульта. Так, в России среди пациентов, перенесших инсульт, к трудовой деятельности возвращаются не более 3—23%, 85% больных требуют постоянной медико-социальной поддержки, а у 20—30% пациентов наблюдается глубокая инвалидизация до конца жизни [2].

В результате исследований, проведенных в России, установлено, что заболеваемость инсультом является одной из самых высоких среди всех видов сердечно-сосудистых заболеваний, а смертность от инсульта устойчиво занимает второе место в структуре общей смертности населения, уступая лишь кардиальной патологии. В некоторых регионах России инсульт встречается чаще, чем инфаркт миокар-

да. В среднем 60% больных, перенесших инсульт, становятся инвалидами, причем большинство из них зависят от окружающих или нуждаются в постоянном уходе.

За последние 5 лет в Российской Федерации (РФ) от болезней системы кровообращения умерли 6,4 млн человек, из них 18,9% — люди трудоспособного возраста [3]. В связи с этим поиск оптимальных и высокоэффективных методов лечения инсульта с целью снижения риска возникновения и степени постинсультной инвалидизации является одной из приоритетных задач системы здравоохранения в целом.

В стране с 2007 г. реализуется федеральная программа по борьбе с инсультом, на проведение которой были выделены большие государственные средства. Разработанная программа стала отраслеобразующей, потому что с нее начался переход от совет-



Рис. 1. Этапы ишемического каскада [5].

ГЭБ — гематоэнцефалический барьер.

ской двухуровневой системы здравоохранения к современной трехуровневой. Организован стратегический второй уровень путем создания межрегиональных, межрайонных, межмуниципальных центров и их размещения с учетом доступности для населения, которое проживает на закрепленной территории с возможностью реализации принципа «золотого часа» — поступления из любой точки региона в стационар в течение часа. Эта программа выстроена таким образом, чтобы врачи могли влиять на снижение смертности от инсульта и через снижение заболеваемости, и через снижение летальности. Изменилась структура смертности населения — во многих регионах инсульт, по статистике причин смертности, сместился на третье место. Снизилась летальность от инсульта, особенно в сельской местности. Наметилась тенденция к снижению заболеваемости инсультом.

Наряду с применением специализированных лечебных технологий в сосудистых центрах, согласно стандартам, всем пациентам проводится нейропротективная терапия с 1-го часа после поступления в блок интенсивной терапии с целью уменьшения последствий гипоперфузии при ишемическом инсульте (ИИ) и перифокальных изменений при внутримозговых гематомах, реперфузионного повреждения при применении реканализирующих технологий и полиорганных нарушений. Из группы препаратов, рекомендуемых стандартами РФ для лечения инсульта, наиболее часто применяются те, которые обладают мультимодальным эффектом, безопасны при всех типах инсульта, а также улучшают регенеративно-репаративные процессы с воздействием на нейрональную пластичность. Широкое распространение в терапии ишемического инсульта получил препарат мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) [4].

Это связано с тем, что мексидол прерывает развитие ишемического каскада, влияя на такие его звенья, как оксидантный стресс и энергодефицит.

В настоящее время хорошо изучен ишемический каскад, который в той или иной степени развивается при любой степени ишемии. С ишемией связаны нарушения поступления в головной мозг кислорода и глюкозы. Скорость развития ишемического каскада прямо пропорциональна степени снижения кровотока и при острых расстройствах кровообращения может измеряться минутами или часами, а при хронических — месяцами или годами. В результате развития ишемического каскада происходит деполяризация клеточных мембран, высвобождение глутамата, активация NMDA-рецепторов, активация кальциевых каналов (рис. 1). Далее происходят увеличение внутриклеточного калия, активация ферментов, синтез оксида азота (NO) и образование свободных радикалов. В результате этих процессов наступают клеточная смерть или апоплексическая деполяризация нейронов. Лечение в этом случае должно быть направлено на разрыв цепи ишемического каскада [5].

Антиоксидантный эффект мексидола реализуется за счет ингибирования процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). С одной стороны, препарат активно реагирует с первичными и гидроксильными радикалами пептидов, снижает повышенный при патологии уровень NO в головном мозге, а с другой — повышает активность антиоксидантных ферментов, в частности супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы, ответственных за образование и расхождение перекисей липидов, а также активных форм кислорода [6].

Нейропротективное действие препарата реализуется за счет того, что мексидол подавляет развитие глутамат-индуцируемой нейротоксичности, дозоза-

висимо подавляет развитие аскорбатзависимого (неферментативного) и НАДФН2-зависимого (ферментативного) железо-индуцируемого ПОЛ; в высоких концентрациях обладает способностью связывать супероксидный анион-радикал, значительно повышает активность Se-зависимой глутатионпероксидазы, умеренно снижает активность индуцибельной NO-синтазы [7].

Мексидол обладает отчетливым противогипоксическим эффектом, связанным прежде всего с его специфическим влиянием на энергетический обмен, что обусловлено входящим в его состав сукцинатом, который в условиях гипоксии, поступая во внутриклеточное пространство, способен окисляться дыхательной цепью [6].

Высокая эффективность мексидола подтверждена в многочисленных исследованиях, которые показали, что его применение приводит к уменьшению выраженности неврологического дефицита, улучшает состояние реологических свойств крови и параметров липидного спектра. Были отмечены хорошая переносимость и безопасность мексидола.

Накоплен большой опыт клинического применения мексидола при острой и хронической церебральной ишемии. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности и безопасности применения мексидола [8] показано, что его курсовое назначение в остром периоде каротидного ИИ приводит к достоверному ускорению регресса неврологических нарушений, способствует нормализации биоэлектрической активности головного мозга, повышает активность ферментов антиоксидантной системы (СОД, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы), оптимизирует работу дыхательной цепи митохондрий, повышая активность сукцинатдегидрогеназы и снижая активность  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназы, что способствует стабилизации клеточных мембран. Доказана безопасность применения мексидола в остром периоде каротидного ИИ.

При изучении влияния мексидола на показатели липидного спектра крови в остром периоде ИИ была выявлена тенденция к улучшению и приближению к нормативным показателям анализируемых параметров. При этом более выраженное снижение уровней общего холестерина, холестерина ЛНПН, триглицеридов, показателей активации системы гемостаза было отмечено в группе пациентов, получавших мексидол в дозе 500 мг 2 раза в сутки внутривенно капельно в течение 21 дня, по сравнению с группой, где этот препарат вводился в дозе 500 мг/сут на протяжении 5 дней. Динамика исследуемых биохимических показателей крови у больных с ИИ на фоне лечения мексидолом коррелировала с улучшением неврологического статуса, повышением активности, мобильности пациентов

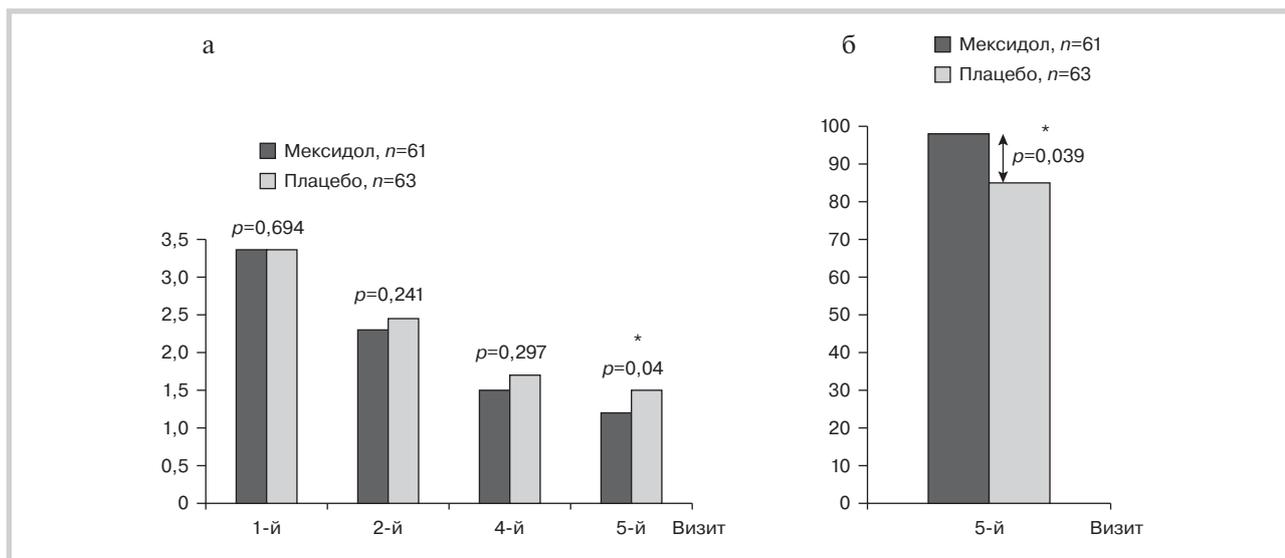
и их способности к самообслуживанию, что было достоверно ( $p < 0,01$ ) более выражено в группе, получавшей мексидол в суточной дозе 1000 мг/сут [9].

При исследовании эффективности мексидола у пациентов, перенесших ИИ на фоне сахарного диабета 2-го типа, было отмечено позитивное влияние препарата на реологические показатели крови, эндотелиальную дисфункцию и параметры липидного спектра. Большая эффективность мексидола наблюдалась при непрерывной терапии в течение 6 мес в дозе 750 мг/сут при пероральном приеме [10].

В исследовании влияния мексидола на метаболические нарушения выявлено, что применение препарата в остром периоде ИИ значительно уменьшило долю лактата и инозитола в клетках, что способствовало восстановлению баланса между аэробным и анаэробным механизмами окисления, а также уменьшению повреждения клеток за счет снижения концентрации свободного  $Ca^{2+}$ . Также у пациентов, получавших мексидол (по сравнению с группой, получавшей стандартную терапию), наблюдалось достоверное снижение содержания лактата, что при возобновлении аэробного механизма получения энергии клетками способствовало уменьшению лактоацидоза и повышало реабилитационные возможности пациентов. В результате пациенты с ИИ средней степени тяжести, получавшие в составе комплексной терапии мексидол по 500 мг/сут внутривенно капельно в течение 14 дней, продемонстрировали лучшую динамику восстановления неврологического дефицита [11].

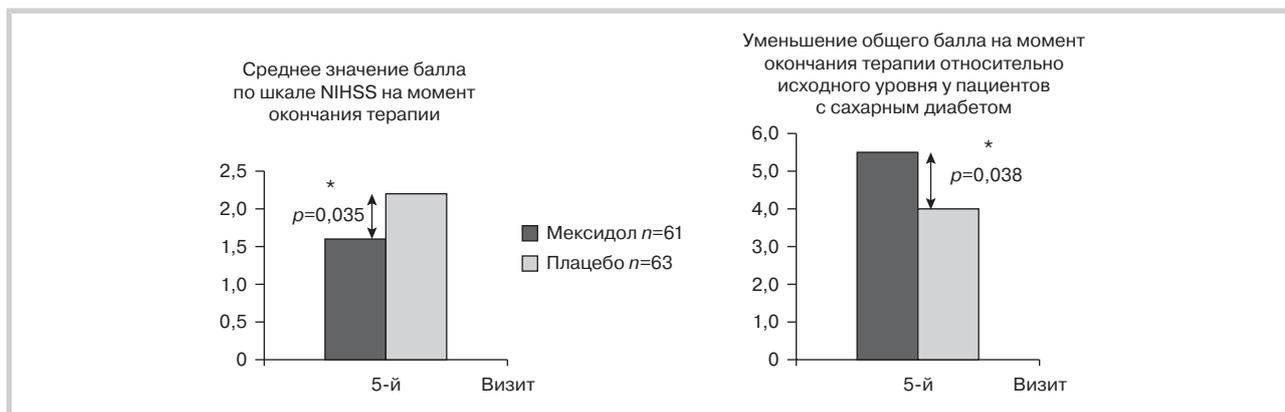
Изучение эффективности применения мексидола в сочетании с тромболитической терапией (ТЛТ) в дозе 500 мг/сут внутривенно капельно в течение 21 дня показало, что использование данной комбинации приводит к достоверно более быстрой нормализации показателей острой фазы заболевания, позволяет уменьшить размеры ишемического очага, увеличить длительность периода терапевтического окна, сократить число соматических осложнений, уменьшить реакцию системного воспаления (на фоне лечения достоверное снижение СОЭ, лейкоцитов, концентрации С-реактивного белка). Таким образом, ТЛТ в сочетании с мексидолом может способствовать предупреждению развития завершеного инфаркта и увеличению положительных исходов по показателям неврологической недостаточности и социальной адаптации [12].

В 2017 г. опубликованы результаты исследования ЭПИКА [13] — мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах каротидного ИИ. Участники исследования методом простой



**Рис. 2. Результаты тестирования пациентов по модифицированной шкале Рэнкина (mRs) [13].**

По шкале ординат — шкала mRs (баллы); по оси абсцисс — визит пациента. а — среднее значение балла по mRs; б — доля пациентов, достигших восстановления (0—2 балла) на момент окончания терапии.



**Рис. 3. Результаты тестирования пациентов по шкале NIHSS [13].**

По ординат — значения шкалы NIHSS (баллы); по оси абсцисс — визит пациента.

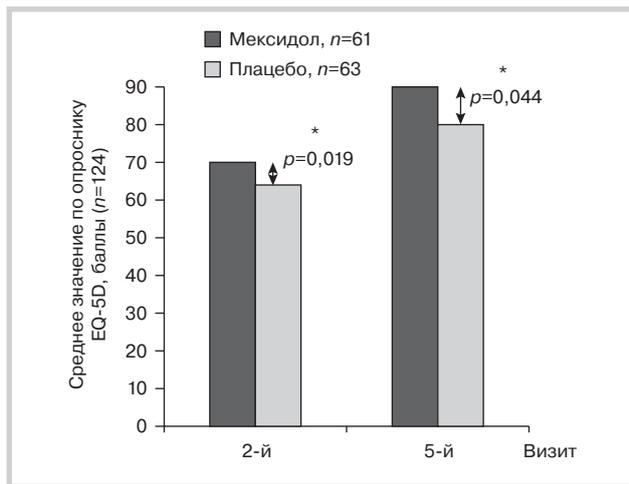
рандомизации распределялись на две группы. Пациенты 1-й группы получали мексидол в течение 10 дней по 500 мг/сут внутривенно капельно с последующим приемом по 1 таблетке (125 мг) 3 раза в сутки в течение 8 нед. Пациенты 2-й группы получали плацебо по аналогичной схеме. В анализ эффективности были включены 124 пациента, завершивших исследование согласно протоколу.

Кроме того, анализ эффективности был оценен в субпопуляциях пациентов с сахарным диабетом и с проведенной ТЛТ. 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.

По результатам исследования в обеих группах отмечалась положительная динамика, которая от-

разилась в уменьшении средних значений при оценке по модифицированной шкале Рэнкина. В 1-й группе отмечалось более выраженное уменьшение среднего арифметического значения балла по модифицированной шкале Рэнкина на момент окончания терапии относительно исходного уровня, а также достоверное различие в доле пациентов, достигших восстановления 0—2 баллов по данной шкале на момент окончания курса терапии (**рис. 2**). 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.

При тестировании по шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS) в обеих группах была



**Рис. 4.** Результаты тестирования пациентов (n=124) по опроснику EQ-5D [13].

По оси ординат — среднее значение при оценке по опроснику EQ-5D (баллы); по оси абсцисс — визит пациента.

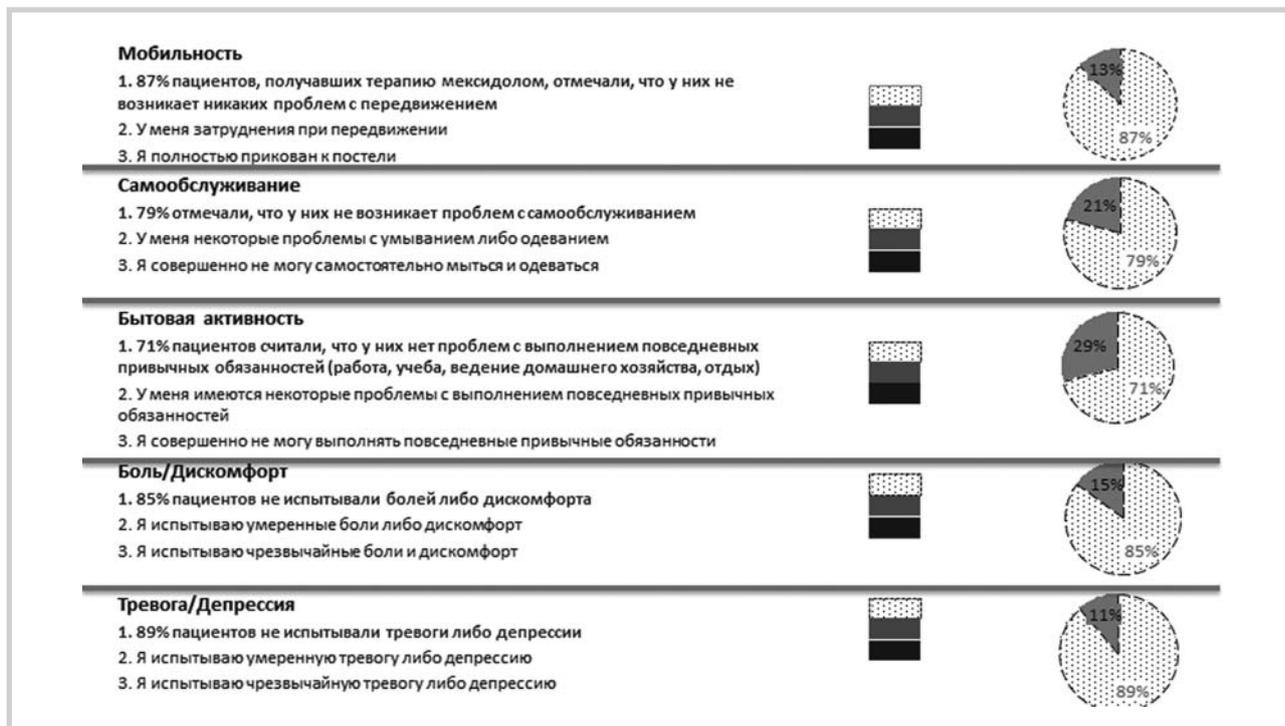
выявлена положительная динамика. На 5-м визите наблюдалась статистически значимая разница между группами терапии по значению суммы баллов: в 1-й группе среднее значение было ниже и составило  $1,7 \pm 1,4$  балла, во 2-й —  $2,2 \pm 1,4$  балла ( $p=0,035$ ) (рис. 3). Включение мексидола в базисную терапию ИИ способствует более выраженной положительной динамике в отношении разрешения неврологической симптоматики к 9–10-й неделе терапии. На момент окончания терапии неврологический де-

фицит 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.

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 конечным значением была обнаружена в 1-й группе и отсутствовала во 2-й. Статистически значимая разница между группами была выявлена на 2, 4 и 5-м визитах. Включение мексидола в комплексную терапию способствовало более быстрому купированию депрессивных расстройств.

Терапия мексидолом способствовала достоверному улучшению качества жизни, уже начиная со 2-го визита. При тестировании по опроснику качества жизни EQ-5D наблюдалась значимая динамика по ходу исследования и статистически значимая разница между значениями на 1-м и 5-м визитах в обеих группах ( $p<0,001$ ) (рис. 4). Статистически значимая разница между группами зафиксирована на 2-м и 5-м визитах.

При раздельном анализе функций по опроснику EQ-5D (шкала сферы здоровья «передвижение») в обеих группах терапии выявили значимое ( $p<0,001$ )



**Рис. 5.** Результаты тестирования при раздельном анализе функций по опроснику EQ-5D на момент окончания терапии мексидолом [13].

достоверное увеличение числа пациентов с отсутствием проблем с передвижением, а также статистически значимую разницу между 2-м и 5-м визитами. В 1-й группе 53 (86,9%) пациента отметили, что у них не возникает никаких проблем с передвижением; 48 (78,7%) — 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 [13] (рис. 5).

Полученные данные свидетельствуют о сопоставимом профиле безопасности препарата мексидол (раствор для внутривенного и внутримышечного введения и таблетки, покрытые оболочкой) и плацебо при применении у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ИИ. Та-

ким образом, в настоящее время по результатам многочисленных исследований по лечению ИИ для нейропротективной терапии рекомендовано применение препаратов с мультимодальной активностью. При назначении мексидола оптимальным считается введение в начале лечения внутривенных инфузий с последующим переходом на пероральную форму препарата.

В заключение нужно отметить, что нейропротективная терапия при ИИ должна начинаться как можно раньше и продолжаться в восстановительном периоде, что позволит уменьшить число осложнений, снизить летальность, улучшить восстановление неврологических функций и качество жизни пациентов.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Иванова Г.Е., Шкловский В.М., Петрова Е.А. Принципы организации ранней реабилитации больных с инсультом. Качество жизни. *Медицина*. 2006;2(13):62-70. [Ivanova GE, Shklovskii VM, Petrova EA. The principles of early rehabilitation of stroke patients. *Kachestvo zhizni. Meditsina*. 2006;2(13):62-70. (In Russ.)].
- Скворцова В.И. *Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации*. М.: Литтерра; 2008. [Skvortsova VI. *Snizhenie zabolevaemosti, smertnosti i invalidnosti ot insul'tov v Rossiiskoi Federatsii*. М.: Litterra; 2008. (In Russ.)].
- Федин А.И., Тутюмова Е.А., Бадалян К.Р. Ишемический каскад в остром периоде инсульта и способы его коррекции. *Фарматека*. 2017;9:99-104. [Fedin AI, Tyutyumova EA, Badalyan KR. Ischemic cascade in the acute period of the stroke and methods of its correction. *Farmateka*. 2017;9:99-104. (In Russ.)].
- Хасанова Д.Р., Гаврилов И.А., Прокофьева Ю.В., Камалов И.Р. Опыт внедрения многоуровневой системы оказания медицинской помощи больным с инсультом в Республике Татарстан. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(8(2):74-79. [Khasanova DR, Gavrilov IA, Prokof'eva YuV, Kamalov IR. The introduction of the multi-level system of medical care for stroke patients in the Tatarstan Republic. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(8(2):74-79. (In Russ.)].
- Федин А.И. *Клинические аспекты патогенетической терапии ишемии головного мозга. Минимизация негативного прогноза*. М.: ООО «АСТ»; 2016. [Fedin AI. *Klinicheskie aspekty patogeneticheskoi terapii ishemii golovnogo mozga. Minimizatsiya negativnogo prognoza*. М.: ООО «АСТ»; 2016. (In Russ.)].
- Воронина Т.А. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике. *РМЖ*. 2016;24(7):434-438. [Voronina TA. The pioneer of antioxidant neuroprotection. 20 years in clinical practice. *RMJ*. 2016;24(7):434-438. (In Russ.)].
- 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. [Shulkin AV. Mexidol influence on the development of the phenomenon of neurons excitotoxicity *in vitro*. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(2):35-39. (In Russ.)].
- Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р., Бодыхов М.К., Кичук И.В., Гудкова Ю.В., Солдатенкова Т.Д., Кондрашова Т.Т., Калинин Е.В., Новичкова М.Д., Кербилов О.В. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106(18):47-54. [Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Nartsysov YaR, Bodykhov MK, Kichuck IV, Gudkova YuV, Soldatenkova TD, Kondrasheva TT, Kalinina EV, Novichkova MD, Kerbikov OB. The randomized double-blind placebo-controlled study of efficacy and safety of mexidol in the complex therapy of ischemic stroke in the acute
- period. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(18):47-54. (In Russ.)].
- Новикова Л.Б., Шарифутдинова Л.Р., Шарипова К.М. Применение мексидола в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(9):83-85. [Novikova LB, Sharafutdinova LR, Sharapova KM. The use of mexidol in acute period of ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(9):83-85. (In Russ.)].
- Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Долгова Н.А. Оптимизация липидснижающей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116:2:42-45. [Shepankevich LA, Nicolaev YuA, Dolgova NA, Chipova DT. Optimization of hypolipidemic therapy in patients with ischemic stroke and diabetes mellitus. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116:2:42-45. (In Russ.)].
- Одинак М.М., Янишевский С.Н., Цыган Н.В., Голохвастов С.Ю., Вознюк И.А., Труфанов А.Г. Применение сукцинатов для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемической полутени у пациентов с инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(12(2):12-17. [Odinak MM, Ianishvskii SN, Tsygan NV, Golokhvastov SIu, Vozniuk IA, Trufanov AG. The use of succinates for the correction of metabolic disorders in the penumbra in patients with stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(12(2):12-17. (In Russ.)].
- 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. [Chefranova ZhYu, Makotrova TA, Udachin VA, Koledintseva EV. Efficacy of mexidol in the combination with thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112:4:49-52. (In Russ.)].
- Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В., Агафьина А.С., Голиков К.В., Богданов Э.И., Якупова А.А., Рошковская Л.В., Лукиных Л.В., Локштанова Т.М., Повереннова И.Е., Щепанкевич Л.А. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117:3(2):55-65. [Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, Melnikova EV, Agafiina AS, Golikov KV, Bogdanov EI, Yakupova AA, Roshkovskaya LV, Lukinykh LV, Lokshtanova TM, Poverennova IE, Shepankevich LA. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117:3(2):55-65. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>