Нейрометаболическая терапия как средство вторичной профилактики инсульта

В.В. КОВАЛЬЧУК

СПб ГБУЗ Городская больница №38 им. Н.А. Семашко, Санкт-Петербург

Neurometabolic therapy in secondary prevention of stroke

V.V. KOVALCHUCK

Semashko City Hospital №38, St. Petersburg

Цель исследования — анализ эффективности препарата мексидол в отношении вторичной профилактики ишемического инсульта (ИИ). **Материал и методы.** Проанализированы результаты лечения 3400 пациентов, перенесших ИИ, которые были разделены на 7 групп: пациенты с криптогенным ИИ, артериальной гипертензией, фибрилляцией предсердий, метаболическим синдромом, синдромом обструктивного апноэ/гипноэ сна, сахарным диабетом, васкулитами. Оценка эффективности терапии основывалась на отсутствии повторных ИИ в течение 5 лет терапии. **Результаты.** Мексидол способствует уменьшению частоты повторных ИИ как у пациентов без сопутствующих патологических состояний, так и у больных с артериальной гипертензией, синдромом обструктивного апноэ/гипноэ сна, васкулитами, сахарным диабетом, фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом. **Заключение.** Дальнейшие исследования эффективности применения мексидола в качестве средства вторичной профилактики ИИ представляются весьма перспективными.

Ключевые слова: *инсульт, вторичная профилактика, мексидол.*

Objective. To study the efficacy of mexidol in secondary prevention of stroke. **Material and methods:** We analyzed 3400 patients with stroke which were stratified into 7 groups: patients with cryptogenic ischemic stroke (II), arterial hypertension, atrial fibrillation, metabolic syndrome, syndrome of sleep-induced obstructive apnea/hypnea, diabetes mellitus, vasculitis. The assessment of efficacy was based on the absence of repeated II within 5 years of therapy. **Results.** Mexidol reduced the frequency of repeated II both in patients without concomitant diseases and in those with arterial hypertension, syndrome of sleep-induced obstructive apnea/hypnea, vasculitis, diabetes mellitus, atrial fibrillation and metabolic syndrome. **Conclusion.** The reliable efficacy of mexidol in secondary prevention of stroke was found out.

Key words: *stroke, secondary prevention, mexidol.*

Инсульт остается важной медико-социальной проблемой современного общества, являясь одной из ведущих причин смертности и основной причиной стойкой инвалидизации [1—4]. Большой социально-экономический ущерб, возникающий вследствие инсульта, требует повышения эффективности профилактики как непосредственно инсультов, так и заболеваний, являющихся их причинами и факторами риска. Существенной медико-социальной проблемой являются повторные инсульты, которые приводят к летальным исходам в 1,5 раза чаще, чем первичные инсульты, и вызывают более выраженную инвалидизацию.

Доля повторных инсультов составляет от 5 до 31% всех сосудистых заболеваний головного мозга [5—8]. Вероятность возникновения повторного инсульта достигает 30%, превышая в 9 раз аналогичный показатель в популяции [9]. Распространенность повторного ишемического инсульта (ИИ) в течение 30 дней после перенесенного первичного ИИ достигает 7—8%, в течение 1-го года — от 6 до 20%, в течение 5 лет — 32% [8, 10—13]. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости совершенствования системы вторичной профилактики инсультов, которая направлена на предотвращение развития повторных инсультов и базируется на принципах и методах первичной профилактики с более активной диспансеризацией.

Первичная профилактика осуществляется в рамках стратегии групп высокого риска и массовой стратегии. Стратегия групп высокого риска подразумевает выявление и лечение людей с особенно высоким риском развития инсульта. Выявление и адекватная терапия пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и фибрилляцией предсердий (ФП) способствует снижению распространенности ИИ. Значительная часть ИИ возникает у лиц с умеренным и средним уровнем риска развития инсульта, поэтому концентрация профилактических усилий лишь на группах людей с высоким риском не увенчается ожидаемым успехом, поскольку вне поля зрения специалистов окажутся пациенты, например, с умеренной АГ. В связи с этим также необходимо использование массовой страте-

© В.В. Ковальчук, 2014

e-mail: vikoval67@mail.ru

гии первичной профилактики ИИ. Данная стратегия предполагает незначительное снижение среднего артериального давления (АД) в популяции, но даже его снижение лишь на несколько мм рт. столба может оказать выраженное влияние на уменьшение заболеваемости ИИ в целом [14]. В снижении частоты и распространенности повторных ИИ существенную роль играет выявление и контролирование основных факторов риска ИИ, к которым прежде всего относятся АГ, атеросклероз, ФП, сахарный диабет (СД), васкулиты, коагулопатии и некоторые другие заболевания.

Учитывая основные патогенетические механизмы развития ИИ и прежде всего нарушения энергопродуцирующих процессов, которые оказывает негативное влияние на клетки головного мозга и способствуют развитию апоптоза, можно предполагать, что определенное значение для профилактики повторного ИИ имеет адекватное и своевременное использование препаратов метаболической защиты головного мозга, в первую очередь средств, обладающих энергокоррегирующими свойствами.

Цель настоящего исследования — изучение возможности повышения эффективности вторичной профилактики ИИ с применением препарата мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат).

Мексидол сочетает свойства энергокорректора и антиоксиданта, в значительной степени уменьшающего выраженность и последствия оксидантного стресса. Препарат способствует увеличению доставки клеткам и потребления ими сукцината, что в свою очередь приводит к стабилизации нейрональных мембран. Вызываемое им изменение функциональной активности мембран приводит к выраженному повышению активности мембраносвязанных ферментов, ионных каналов и рецепторных комплексов, в частности бензодиазепинового, ГАМК-рецепторного и ацетилхолинового, что также приводит к повышению их способности к связыванию с лигандами, увеличению активности нейромедиаторов и стимуляции синаптических процессов [15]. Мексидол активирует механизмы аэробного гликолиза, в результате чего повышается синтез АТФ, креатининфосфата [16]. Кроме того, при его применении улучшаются реологические свойства крови и антиагрегационная способность тромбоцитов. Важным свойством мексидола является его способность к нормализации липидного обмена, что проявляется в снижении концентрации общего холестерина, липопротеинов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов и повышении концентрации липопротеинов высокой плотности [17].

Материал и методы

По дизайну настоящее исследование было проспективным сравнительным и открытым.

Анализу были подвергнуты результаты лечения 3400 пациентов, 1823 женщин и 1577 мужчин, перенесших ИИ. Их средний возраст составил 62,1 года (от 25 до 83 лет).

Таблица 1. **Стандартизация групп исследования**

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		*p*
	n	%	*n*	%	
Пол					
женщины	906	53,3	917	53,9	0,923
мужчины	794	46,7	783	46,1	
Пациенты без выявленных патоморфологических причин инсульта	47	2,8	47	2,8	1,000
Сопутствующая патология					
депрессия	498	29,3	539	31,7	0,703
АГ без сопутствующей патологии	415	24,4	415	24,4	1,000
ФП	170	10,0	170	10,0	1,000
МС	338	19,9	338	19,9	1,000
синдром обструктивного апноэ/гипноэ сна	257	15,1	257	15,1	1,000
СД	383	22,5	383	22,5	1,000
васкулиты	90	5,3	90	5,3	1,000
Назначенная терапия					
антиаритмические препараты*	170	10,0	170	10,0	1,000
«синап»-терапия	257	15,1	257	15,1	1,000
инсулин	114	6,7	88	5,2	0,812
другие противодиабетические препараты**	269	15,8	295	17,4	0,866
вазоактивные препараты***	983	57,8	1022	60,1	0,754
антиагрегаты и антикоагулянты****	1700	100,0	1700	100	1,000
антидепрессанты и нейролептики*****	498	29,3	539	31,7	0,703
Возраст (средний), годы	63,8		604		0,812
Состояние неврологических функций (средний % от максимального восстановления)	24,7		23,3		0,803
Уровень социально-бытовой адаптации (средний % от максимального уровня)	21,2		18,5		0,763
Качество жизни (средний балл)	78		80		0,854

Примечание. * — амиодарон, флекаинид, дигоксин; ** — манинил, диабетон, глибутид; *** — вазобрал, кавинтон (винпоцетин), сермион (ницерголин); **** — кардиомагнил, курантил (дипиридамол), плагрил (клопидогрел), варфарин, ксарелто (ривароксабан), прадакса (дабигатран); ***** — амитриптилин, велафакс (венлафаксин), золофт (сертралин), плизил (пароксетин), тералиджен (алимемазин), триттико (тразодон), феварин (флувоксамин); МС — метаболический синдром.

Все пациенты были разделены на две группы по 1700 человек (получавшие и не получавшие мексидол, соответственно основная группа и группа сравнения), которые были стандартизированы по принципу matched-controlled по таким показателям, как пол, возраст, степень выраженности неврологических и психоэмоциональных нарушений, уровень социально-бытовой адаптации, качество жизни, наличие сопутствующих заболеваний, а также применение различных препаратов, не относящихся к нейрометаболическим средствам **(табл. 1)**.

Нарушение и восстановление неврологических функций определялись при помощи шкал Бартел [18], Линдмарка [19] и Скандинавской [20]. Уровень бытовой и социальной адаптации оценивали по шкале самооценки бытовых возможностей в повседневной жизни Мертон и Саттон [21]. Психоэмоциональное состояние определяли с помощью опросника Бека [22] и шкалы самооценки депрессии Уэйкфилда [23]. Качество жизни оценивали с помощью профиля влияния болезни (Sickness Impact Profile) [24].

Для проведения анализа эффективности вторичной профилактики все пациенты были разделены на семь групп: 1) пациенты без выявленных причин ИИ (94 человека); 2) пациенты с изолированной АГ (830); 3) пациенты с ФП (340); 4) пациенты с МС (676); 5) пациенты с синдромом обструктивного апноэ/гипноэ сна (514); 6) пациенты с СД (766); 7) пациенты с васкутатами: гигантоклеточный артериит, синдром антифосфолипидных антител (180).

В ряде случаев пациенты имели несколько возможных причин ИИ. Распределение подобных пациентов по экспериментальным группам осуществлялось следующим образом: сочетание ФП и любого другого заболевания — пациент относился к группе больных с ФП (190 человек); сочетание васкулита и любого другого заболевания кроме ФП — пациент относился к группе больных васкулитом (24); сочетание СД и любого другого заболевания кроме ФП и васкулита — пациент относился к группе больных СД (420); сочетание синдрома обструктивного апноэ/гипноэ сна и МС — пациент относился к группе больных с синдромом обструктивного апноэ/гипноэ сна (335); сочетание МС и АГ — пациент относился к группе больных с МС (524); сочетание синдрома обструктивного апноэ/гипноэ сна и АГ — пациент относился к группе больных с синдромом обструктивного апноэ/гипноэ сна (195).

Мексидол назначался на 1-, 6-, 12-м месяцах в течение 1-го года после перенесенного ИИ и в течение последующих 4 лет по 2 раза в год. Препарат вводился ежедневно внутривенно по 250 мг в течение 15 дней. Критериями включения пациентов в исследование были: ИИ подтвержденный нейровизуализационными методами (КТ или МРТ); *для группы пациентов с ФП:* наличие мягкой АГ (АД не превышает 160/100 мм рт.ст), умеренной АГ (АД достигает 180/110 мм рт.ст.) или тяжелой АГ (АД — до 220/120 мм рт.ст.) [18]); наличие АГ I, II или III стадии; *для группы пациентов с ФП:* наличие персистирующей, длительно персистирующей или постоянной форм ФП [25]; наличие нормосистолической, тахисистолической или брадисистолической форм ФП; *для группы пациентов с МС* — наличие 3 или более из следующих его критериев [26]: объем талии у женщин более 80 см, у мужчин — более 94 см; отношение объема талии к объему бедер — у женщин свыше 0,8, у мужчин — свыше 1,0; уровень триглицеридов в крови более 1,69 ммоль/л; уровень липопротеинов высокой плотности — у женщин менее 1,29 ммоль/л, у мужчин менее 1,04 ммоль/л; систолическое АД более 135 мм рт.ст. и/или диастолическое АД более 85 мм рт.ст; уровень глюкозы в крови натощак более 6,1 ммоль/л; *для группы пациентов с синдромом обструктивного апноэ/гипноэ сна* — индекс апноэ/гипноэ >5, сочетающийся с соответствующей клинической картиной [27]; *для группы пациентов с СД* — наличие СД 1 типа (инсулинозависимый сахарный диабет) или СД 2 типа (инсулиннезависимый сахарный диабет); *для групп пациентов с васкулитами* — гигантоклеточный артериит, подтвержденный результатами биопсии пораженных артерий с обнаружением гигантских клеток и инфильтрации сосудистой стенки мононуклеарными клетками; верификация синдрома антифосфолипидных антител на основании неоднократного повышения в сыворотке крови титра кардиолипиновых антител.

Оценка эффективности лечения основывалась на отсутствии повторных ИИ в течение 5 лет терапии.

Согласно положениям Хельсинкской декларации [28], пациенты имели возможность выйти из программы исследования в любое время. Исключенным из исследования считался больной, преждевременно окончивший участие в исследовании в связи с нежелательными явлениями или смертельным исходом, не связанным с повторным ИИ, а также пациент, прервавший участие по своему желанию. Число исключенных из исследования пациентов составило 119 человек (47 больных из основной группы, леченной мексидолом, и 82 пациента из контрольной группы) **(табл. 2)**.

Анализ результатов исследования проводился с использованием пакета программы SPSS 13.0. Для сравнения качественных признаков и процентных соотношений использовались критерий независимости качественных (категориальных) признаков χ^2, точный критерий Фишера, а также коэффициент неопределенности. Наличие зависимости между изучаемыми признаками признавалось, когда доверительный уровень составлял $p<0,05$ (сравнение между числом пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт на фоне терапии, и числом пациентов, их не перенесших). При частоте изучаемого события менее 5 наблюдений в одной из ячеек таблицы использование критерия χ^2 признавалось некорректным и требовало использования точного критерия Фишера.

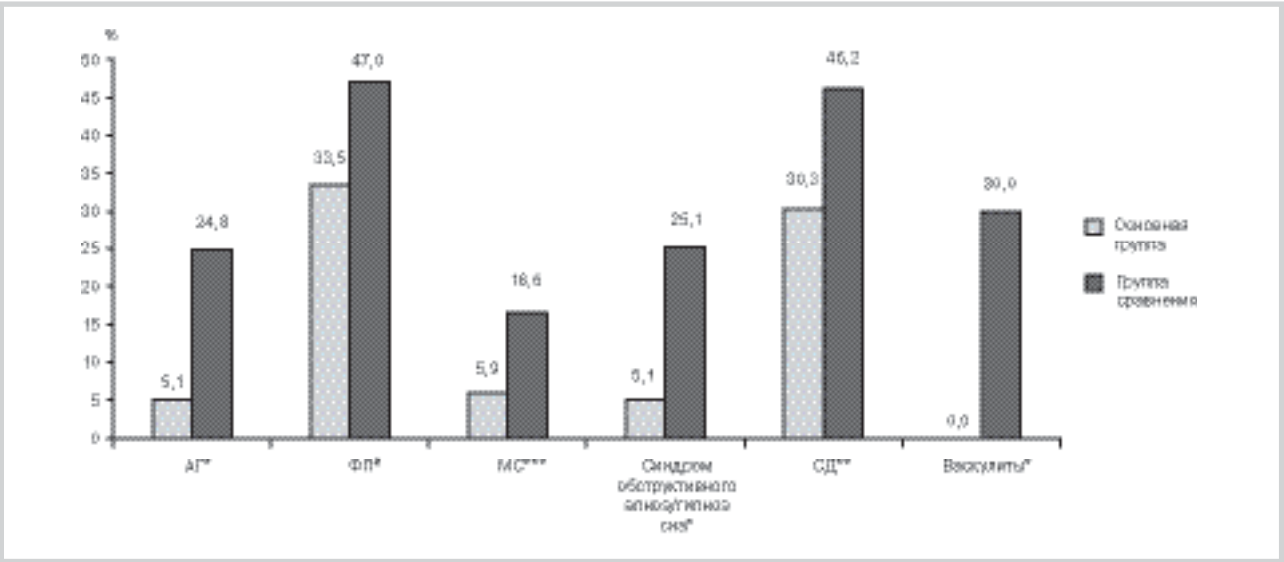
Результаты и обсуждение

Оказалось, что среди пациентов всех групп повторный ИИ в течение 5 лет развился у 13,4% (228) леченных мексидолом, а у не получавших его — у 29,7% (480) ($p<0,001$). Повторный ИИ среди пациентов с неуточненной причиной ИИ был зафиксирован у 2,1% (1) больных, получавших мексидол, и у 12,8% (6) его не получавших ($p<0,05$).

Повторный ИИ в течение 5 лет в группе пациентов с АГ без сопутствующей патологии наблюдался у 5,1% больных на фоне приема мексидола и у 24,8% больных, не получавших этот препарат ($p<0,0001$) **(см. рисунок)**. Среди пациентов с ФП повторный ИИ в течение 5 лет развился у 33,5% получавших мексидол и у 47,0% не получавших его ($p<0,05$). Повторный инсульт развился у 5,9% пациентов с

Таблица 2. **Пациенты, исключенные из исследования и закончившие его**

Нозология	Основная группа		Группа сравнения	
	исключенные из исследования	закончившие исследование	исключенные из исследования	закончившие исследование
Отсутствие патоморфологических причин ИИ	0	47	0	47
АГ	11	404	15	400
ФП	26	144	38	132
МС	0	338	0	338
Синдром обструктивного апноэ/гипноэ сна	3	254	10	247
СД	7	376	19	364
Васкулиты	0	90	0	90
Все группы	47	1653	82	1618



Распределение (в %) перенесших повторный инсульт пациентов в группах с различными патоморфологическими причинами сосудистых заболеваний головного мозга в зависимости от применения мексидола.

Различия, достоверные на уровне: * — $p<0{,}0001$; ** — $p<0{,}001$; *** — $p<0{,}01$; # — $p<0{,}05$.

МС, леченных мексидолом, и у 16,6% не получавших препарат ($p<0{,}01$). У больных с синдромом обструктивного апноэ/гипноэ сна на фоне мексидола развился повторный ИИ в 5,1% случаев, и в 25,1% случаев без лечения мексидолом ($p<0{,}0001$). Повторный ИИ развился у 30,9% больных СД, получавших мексидол, и у 46,2% пациентов, не получавших его ($p<0{,}001$). Повторные ИИ не были зафиксированы ни у одного пациента с васкулитами, гигантоклеточным артериитом и синдромом антифосфолипидных антител, получавших мексидол, при этом ИИ развился у 30,0% пациентов, не получавших препарат ($p<0{,}0001$) **(см. рисунок)**.

Таким образом, использование мексидола значительно повышает эффективность вторичной профилактики ИИ как у пациентов без установленной причины ИИ, так и у больных с АГ, ФП, МС, синдромом обструктивного апноэ/гипноэ сна, СД и васкулитами. Кроме того, результаты исследования свидетельствуют о том, что мексидол хорошо сочетается с другими лекарственными средствами в комплексной терапии пациентов с перечисленными заболеваниями. Применение мексидола оказалось наиболее эффективно в отношении вторичной профилактики ИИ у пациентов с синдромом обструктивного апноэ/гипноэ сна, васкулитами, особенно с АГ.

АГ является важным фактором риска сосудистых заболеваний головного мозга [29—31], приводя к выраженным структурно-функциональным изменениям мелких артерий и артериол мозга, что, в свою очередь, вызывает нарушение цереброваскулярной реактивности: снижается способность сосудов артериального русла к расширению при снижении АД и возрастает способность к сужению при его подъеме [32, 33]. Хроническая гипоксия белого вещества на фоне АГ приводит к распаду миелина и расширению периваскулярных пространств и гидроцефалии. В то же время, как показали результаты исследования, именно среди пациентов с АГ применение мексидола в наибольшей степени препятствует развитию повторных ИИ.

На основании проведенного исследования можно прийти к заключению, что применение мексидола препятствует развитию органических поражений головного мозга сосудистой природы. Использование препарата яв-

ляется оправданным для осуществления вторичной профилактики ИИ. Мексидол способствует уменьшению частоты повторных ИИ неуточненного генеза, а также у больных с АГ, синдромом обструктивного апноэ/гипноэ сна, васкулитами, СД, ФП и МС. Учитывая актуальность проблемы ИИ и небольшое число исследований эффективности препаратов метаболической защиты головного мозга как средства его профилактики, можно отметить, что дальнейшие исследования в данной области представляются весьма перспективными.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В.* Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. Журн неврол и психиат 2007; 8: 4—10.
2. *Иванова Г.Е., Шкловский В.М., Петрова Е.А. и др.* Принципы организации ранней реабилитации больных с инсультом. Качество жизни. Медицина 2006; 2: 13: 62—70.
3. *Скворцова В.И., Евзельман М.А.* Ишемический инсульт. Орел 2006; 404.
4. *Суслина З.А., Варакин Ю.Я.* Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2007; 1: 2: 22—28.
5. *Виленский Б.С.* Инсульт. СПб: Мед информ агентст 1995; 287.
6. *Виничук С.М.* Профилактика и реабилитация мозговых инсультов. Медицина 1996; 3: 19—23.
7. *Rundek T., Mast H., Hartmann A. et al.* Predictors of resource use after acute hospitalization. The Northern Manhattan Stroke Study. Neurology 2000; 55: 1180—1187.
8. *Sacco R.L., Wolf P.A., Gorelick P.B.* Risk factors and their management for stroke prevention: outlook for 1999 and beyond. Neurology 1999; 53: Suppl 4: 15—24.
9. *Fujishige K., Kotera 1., Michibata J. et al.* Cloning and characterization of a novel human phosphodiesterase that hydrolyzes both cAMP and cGMP (PDE10A). 1 Biol Chem 1999; 274: 18438—18445.
10. *Одинак М.М., Михайленко А.А., Иванов Ю.С., Семин Г.Ф.* Сосудистые заболевания головного мозга. СПб: Гиппократ 1997; 160.
11. *Acheston I., Danta G., Hutchinson E.C.* Controlled trial of dipyridamole in cerebral vascular disease. Br Med J 1996; 1: 614—616.
12. *Sacco R.L., Benjamin E.J., Broderick J.P. et al.* ANA conference proceedings. Risk factors. Stroke 1997; 28: 7: 1507—1517.
13. *Sandercock P., Tangkanakul C.* Very early of stroke recurrence. Cerebrovasc Dis 1997; 7: Suppl 1: 10—15.
14. *Warlow C.P., Dennis M.S., van Gijn J. et al.* Stroke. A practical guide to management. London: Blackwell Science 1997; 664.
15. *Воронина Т.А.* Антиоксидант мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. Психофармакология, биология, наркология 2001; 1: 2—12.
16. *Афанасьев В.В.* Руководство по неотложной токсикологии. Краснодар: Просвещение-Юг 2012; 576.
17. *Ковальчук В.В.* Медико-социальная реабилитация пациентов после инсульта: Практическое руководство. СПб—М 2013; 87.
18. *Machoney F., Barthel D.* Functional evalution: the Barthel Index. Md State Med J 1965; 14: 61—65.
19. *Lindmark B.* Evaluation of functional capacity after stroke with special emphasis on motor function and activities of daily living. Scand J Rehabil Med 1988; 21: 1—40.
20. Scandinavian Stroke Study Group. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke: background and study protocol. Stroke 1985; 16: 885—890.
21. *Kwantabisa N.* Occupational therapy ADL checklist self maintenance. Merton and Sutton Community NHS Trust. Stroke Rehabilitation Team Protocol. London 1999; 7—9.
22. *House A., Dennis M., Hawton K. et al.* Methods of identifying mood disorders in stroke patients: experience in the Oxfordshire Community Stroke Project. Age Ageing 1989; 21: 371—379.
23. *Hickie I., Lloyd A., Wakefield D. et al.* The psychiatric status of patients with the chronic fatigue syndrome. Br J Psychiatry 1990; 156: 534—540.
24. *Bergner M., Bobbitt R.A., Carter W.B. et al.* The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. Med Care 1981; 19: 787—805.
25. *Camm A.J., P. Kirchhof, Gregory Y.H.L. et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart Journal 2010; 31: 2369–2429.
26. *Маколкин В.И.* Метаболический синдром. М: МИА 2010; 144.
27. Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults. J Clin Sleep Med 2009; 5: 263—276.
28. World Medical Association. Declaration of Helsinki – ethical principles for medical research involving human subjects (DoH/Oct2008). Retrieved December 7, 2010, from: http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html
29. *Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Ясаманова А.Н. и др.* Этиологические факторы и факторы риска хронической сосудистой мозговой недостаточности и ишемического инсульта. Инсульт 2001; 1: 41—45.
30. *Парфенов В.А., Вербицкая С.В.* Профилактика инсульта на основе снижения артериального давления и исследование POWER. Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика 2013; 1: 64—68.
31. *Keli S., Bloemberg B., Kromhout D.* Predictive value of repeated systolic blood pressure measurments for stroke risk: the Zutphen Study. Stroke 1992; 23: 347—351.
32. *Алмазов В.А., Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б. и др.* Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертонии в Российской Федерации. Клиническая фармакология и терапия 2000; 9: 1: 5—30.
33. WHO-ISH Hypertension guidelines Committee, 1999. – World Heath Organization – International Society of Hypertension guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151—185.