

**«Утверждаю»**

**Главный врач 61-ой клинической больницы Москвы,**

**Сметнев С.А.**

**\_\_\_\_\_**  
**\_\_\_\_\_**  
**2007 года**

## **Отчет**

### **клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата «МЕКСИКОР» при ишемическом инсульте**

**Москва 2007 год**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Обоснование исследования.....	3
2. Цели исследования.....	4
3. Дата начала и окончания исследования .....	4
3. Больные и методы исследования.....	4
4. Результаты исследования.....	6
5. Обсуждение результатов.....	12
6. Выводы.....	13

## 1. ОБОСНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одно из перспективных направлений в лечении ишемического инсульта занимает метаболическая терапия, которая направлена на поддержание метаболизма головного мозга на оптимальном уровне и предупреждение гибели нервных клеток. В качестве одного из средств метаболической терапии рассматривается мексидол (3-окси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат), обладающий антиоксидантными свойствами, способностью подавлять свободнорадикальные процессы. В последние годы проведены клинические исследования, в которых показана эффективность мексидола при ишемическом инсульте в отношении улучшения восстановления неврологических функций и уменьшения степени инвалидности (Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001).

Мексикор (метилэтилпиридинола сукцинат) является антиоксидантом, обладающим комплексным воздействием (антиатеросклеротическим, антиангинальным, противоишемическим) на основные звенья ишемического процесса. Согласно экспериментальным и клиническим данным, мексикор обладает выраженной антиоксидантной активностью, что позволяет при его использовании уменьшить клинические проявления оксидантного стресса при острой ишемии. Антиоксидантная активность мексикора позволяет уже на ранних стадиях атерогенеза предупредить накопление окисленных форм холестерина в сосудистой стенке и резко ограничить последствия «метаболического взрыва» лейкоцитов, приводящего к дестабилизации атеросклеротической бляшки. Существенное уменьшение под влиянием мексикора оксидантного стресса, сопровождающего и осложняющего течение всех наиболее тяжелых клинических проявлений атеросклероза - острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, инсульта – дает основание исследовать эффективность этого лекарственного средства при основных сердечно-сосудистых заболеваниях.

Имеющиеся экспериментальные и клинические данные позволяют предположить эффективность мексикора, сходную по своему спектру действия с мексидолом. Положительный эффект мексикора при ишемическом инсульте также может быть вызван улучшением состояния клеточных мембран нейронов и антиоксидантным действием препарата. У многих больных в остром периоде ишемического инсульта отмечаются нарушения памяти и других когнитивных функций, которые могут существенно усложнять их реабилитацию и социальную адаптацию. Поэтому при ишемическом

инсульте можно предположить положительное влияние терапии мексикором как на степень неврологического дефицита, так и на состояние когнитивных функций, социальную и бытовую адаптацию больных в конце острого периода заболевания.

## **2. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ССЛЕДОВАНИЯ**

**Целью** исследования является оценка эффективности и переносимости препарата Мексикор у больных с ишемическим инсультом.

### **Задачи исследования:**

- 1) изучить эффективность мексикора у больных с ишемическим инсультом в отношении восстановления неврологических функций на 21-ый день заболевания;
- 2) изучить эффективность мексикора у больных с ишемическим инсультом в отношении когнитивных функций на 21-ый день заболевания;
- 3) изучить эффективность мексикора у больных с ишемическим инсультом в отношении степени инвалидности на 21-ый день заболевания;
- 4) изучить переносимость и возможные побочные эффекты мексикора у больных с ишемическим инсультом при его использовании в остром периоде (первые три недели заболевания).

## **3. ДАТА НАЧАЛА И ОКОНЧАНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Начало исследование (включение в исследование первого больного) – 3 октября 2006 года, окончание исследование (заключительное обследование последнего больного) – 4 декабря 2007 года.

## **4. БОЛЬНЫЕ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, ЛЕЧЕНИЕ**

### **БОЛЬНЫЕ**

В исследование включены 19 больных, удовлетворяющих следующим критериям включения:

- подписанное письменное согласие участвовать в испытании, возможность и желание находиться под наблюдением исследователя в течение предусмотренного времени;

- возраст от 45 до 80 лет;
- диагноз: ишемический инсульт (в сроки до 48 часов с момента развития);
- отсутствие нарушений сознания и способности самостоятельного глотания;
- способность больного к адекватному сотрудничеству в процессе исследования;
- отсутствие тяжелых или нестабильных соматических заболеваний, известных злокачественных новообразований;

- отсутствие других клинически значимых неврологических или психических заболеваний, таких как эпилепсия, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, опухоль мозга, шизофрения, алкоголизм.

Больные ишемическим инсультом получали исследуемый мексикор (или мексидол) в первые 7 дней по 2,0 мл (100 мг) в/в капельно (40-60 капель в минуту) на 100 мл физиологического раствора и внутрь по 0,1 два раза в сутки, в следующие 7 дней по 2,0 мл в/м и внутрь по 0,1 г два раза в сутки, в последние 7 дней внутрь по 0,1 г три раза в сутки. Курс лечения составил 21 день.

Методом простой рандомизации 12 больных были включены в группу лечения мексикором и 7 больных в группу лечения мексидолом.

Методы обследования больных представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

**Методы обследования в остром периоде ишемического инсульта**

Методы исследования	1-2 день с момента инсульта	Ежедневная оценка (1-21 дни ишемического инсульта)	Конец острого периода инсульта (21-24 дня с момента заболевания)
Неврологический статус (шкала тяжести инсульта)	+		+
Субъективная переносимость препарата		+	+
Новые события и побочные эффекты		+	+

Шкалы Ренкина, Бартел			+
Нейропсихологические тесты	+*		+
КТ или МРТ головы	+**		

## 7. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 7.1. Характеристика больных, включенных в исследование

В исследование включены 19 больных (10 мужчин и 9 женщин), их средний возраст составил  $65,9 \pm 2,3$  лет. В группу лечения мексикором включены 12 больных (6 мужчин и 6 женщин), средний возраст  $65,0 \pm 3,1$  лет, в группу лечения мексидолом включены 7 больных (4 мужчины и 3 женщины), средний возраст  $67,6 \pm 3,3$  лет. У всех больных, включенных в исследование, диагноз ишемического инсульта был поставлен на основании клинических данных и подтвержден результатами магнитно-резонансной томографии головы (18 больных) или рентгеновской компьютерной томографии (1 больной). Инсульт наиболее часто был локализован в бассейне средней мозговой артерии (15 больных), реже – в бассейне задней мозговой артерии (2 больных).

В качестве основного заболевания у всех больных установлен атеросклероз сосудов головного мозга, у 12 больных имела место артериальная гипертония (гипертоническая болезнь), у 8 больных – ишемическая болезнь сердца, у 2 больных – мерцательная аритмия, у 2 больных – сахарный диабет. Основные заболевания у включенных в исследование больных отражены в таблице 2.

**Таблица 2**

#### **Основные заболевания в группах больных ишемическим инсультом, леченных мексикором или мексидолом**

Основные заболевания	Группа больных, леченных мексикором (12 больных)	Группа больных, леченных мексидолом (7 больных)
Церебральный атеросклероз	12	7
Артериальная гипертония	8	4
Ишемическая болезнь сердца	5	3
Мерцательная аритмия	2	-
Сахарный диабет	1	1

В исследование включены больные преимущественно с умеренной степенью неврологических нарушений, количество баллов по Американской шкале оценки тяжести инсульта составило в среднем  $3,9 \pm 0,6$  баллов. При этом многие больные имели когнитивные расстройства, средний балла по Краткой шкале оценки психического статуса составил  $26,3 \pm 0,8$  баллов, средний балл по шкале оценки лобной дисфункции составил  $14,3 \pm 0,2$  балла. По степени неврологических нарушений и состоянию когнитивных функций группа больных, леченных мексикором, не отличалась от группы больных, леченных мексидолом, что отражено в таблице 3.

**Таблица 3**

**Исходные неврологические нарушения и показатели когнитивных функций в группах больных ишемическим инсультом, леченных мексикором или мексидолом (баллы  $M \pm m$ )**

Исходные показатели	Группа мексикора	Группа мексидола	p
Тяжесть неврологического дефицита	$4,1 \pm 0,9$	$3,6 \pm 0,9$	$>0,05$
Краткая шкала оценки психического статуса	$26,3 \pm 1,1$	$26,3 \pm 0,8$	$>0,05$
Шкала оценки лобной дисфункции	$15,0 \pm 3,3$	$14,4 \pm 1,2$	$>0,05$

## **7.2. Результаты лечения.**

За весь период пребывания в больнице ни один из больных не умер. У большинства больных за период наблюдения и лечения отмечен существенный регресс очаговых неврологических нарушений. В среднем тяжесть неврологических нарушений, оцениваемых по Американской шкале оценки тяжести инсульта, уменьшилась за 21 день наблюдения и лечения в среднем на 2 балла (с  $3,9 \pm 0,6$  баллов до  $1,9 \pm 0,6$  баллов). Также отмечены положительные изменения показателей когнитивных функций в конце лечения. Средний балл по краткой шкале оценки психического статуса увеличился в среднем на 1,3 балла (с  $26,3 \pm 0,8$  баллов до  $27,6 \pm 0,7$  баллов). Средний балл по шкале оценки лобной дисфункции увеличился в среднем на 1,3 балла (с  $14,3 \pm 0,8$  баллов до  $15,6 \pm 0,7$  баллов). Инвалидность больных в конце острого периода инсульта была сравнительно незначительной, средний балл по шкале Ренкина составил  $1,8 \pm 0,2$  баллов, по индексу Бартелл -  $96,1 \pm 3,2$  баллов. Ни у одного из наблюдаемых больных не отмечено каких-либо побочных эффектов от применения мексикора или мексидола, отсутствие негативного

взаимодействия их с ацетилсалициловой кислотой, антигипертензивными и другими лекарственными средствами.

В группе больных, леченных мексикором, тяжесть неврологических нарушений, оцениваемых по Американской шкале оценки тяжести инсульта, уменьшилась за 21 день наблюдения и лечения в среднем на 2,1 балла (с  $4,1 \pm 0,9$  баллов до  $2,0 \pm 0,8$  баллов). Средний балл по краткой шкале оценки психического статуса увеличился в среднем на 1,5 балла (с  $26,3 \pm 1,1$  баллов до  $27,8 \pm 1,0$  баллов). Средний балл по шкале оценки лобной дисфункции увеличился в среднем на 1,3 балла (с  $15,0 \pm 1,0$  баллов до  $16,3 \pm 0,8$  баллов). Инвалидность больных в конце острого периода инсульта была сравнительно незначительной, средний балл по шкале Ренкина составил  $1,7 \pm 0,3$  баллов, по индексу Бартелл -  $94,6 \pm 5,0$  баллов.

В группе больных, леченных мексидолом, тяжесть неврологических нарушений, оцениваемых по Американской шкале оценки тяжести инсульта, уменьшилась за 21 день наблюдения и лечения в среднем на 1,9 баллов (с  $3,6 \pm 0,9$  баллов до  $1,7 \pm 0,6$  баллов). Средний балл по краткой шкале оценки психического статуса увеличился в среднем на 1 балл (с  $26,3 \pm 1,1$  баллов до  $27,3 \pm 1,0$  баллов). Средний балл по шкале оценки лобной дисфункции увеличился в среднем на 1,4 балла (с  $12,9 \pm 1,1$  баллов до  $14,4 \pm 1,2$  баллов). Инвалидность больных в конце острого периода инсульта была сравнительно незначительной, средний балл по шкале Ренкина составил  $2,0 \pm 0,2$  баллов, по индексу Бартелл -  $98,6 \pm 3,8$  баллов.

Между группами больных ишемическим инсультом, леченных мексикором или мексидолом, не отмечено существенных различий ( $p > 0,05$ ) по регрессу неврологических нарушений (по Американской шкале оценки тяжести инсульта), динамике когнитивных функций (по краткой шкале оценки психического статуса, шкале оценки лобной дисфункции), степени инвалидности (по шкале Ренкина, индексу Бартелл) в конце месяца с момента заболевания, что отражено в таблице 4. В группе больных, леченных мексикором, отмечена тенденция к лучшим показателям когнитивных функций в конце острого периода ишемического инсульта, чем у больных, леченных мексидолом.

**Таблица 4**

**Клиническая характеристика больных ишемическим инсультом, леченных мексикором или мексидолом в конце лечения (баллы  $M \pm m$ )**

Клиническая характеристика	Группа больных, леченных мексикором (n=12)	Группа больных, леченных мексидолом (n=7)	p
Тяжесть инсульта (в баллах)	$2,0 \pm 0,8$	$1,7 \pm 0,6$	$>0,05$



Инвалидность по шкале Ренкина (в баллах)	1,7±0,3	2,0±0,2	>0,05
Инвалидность по индексу Бартелл (в баллах)	94,6±5,0	98,6±3,8	>0,05
Когнитивные функции по Краткой шкале оценки психического статуса (в баллах)	27,8±1,0	27,3±1,0	>0,05
Когнитивные функции по Шкале оценки лобной дисфункции (в баллах)	16,3±0,8	14,4±1,2	>0,05

Краткая характеристика основных анализируемых показателей у всех больных, леченных мексикором или мексидолом, представлена в таблицах 5 и 6.

**Таблица 5**

**Основные показатели у всех больных, леченных мексикором**

№	1	2	3а	3б	4	5	6а	6б	7а	7б
1	ж	69	3	1	1	100	28	28	17	18
2	ж	45	4	2	2	100	28	30	17	18
3	м	78	3	0	1	100	30	30	18	18
4	м	73	12	10	4	40	17	18	13	13
5	м	60	7	5	2	95	29	30	17	18
6	м	61	6	1	2	100	27	28	17	18
7	м	75	3	2	2	100	29	30	17	18
8	ж	69	3	1	1	100	28	30	17	18
9	ж	65	4	0	1	100	21	27	8	13
10	ж	77	3	1	1	100	25	28	9	11
11	ж	60	1	1	2	100	24	25	15	15
12	м	48	0	0	1	1	30	30	16	18

Обозначения: 1 – пол (м – мужской, ж – женский); 2 – возраст (полных лет); 3а и 3б – степень неврологических нарушений по Американской шкале оценки тяжести инсульта (а – исходно, б – в конце лечения, в баллах); 4 – инвалидность по шкале Ренкина в конце лечения (в баллах); 5 – инвалидность по индексу Бартелл в конце лечения (в баллах), 6а и 6б – краткая шкала оценки психического статуса (а – исходно, б – в конце лечения, в

баллах); 7а и 7б – шкала оценки лобной дисфункции (а – исходно, б – в конце лечения, в баллах).

**Таблица 6**

**Основные показатели у всех больных, леченных мексидолом**

№	1	2	3а	3б	4	5	6а	6б	7а	7б
1	м	61	1	1	2	100	25	26	10	14
2	м	57	8	3	3	90	30	30	18	18
3	ж	76	5	3	1	100	26	27	13	13
4	м	73	3	0	2	100	29	30	15	18
5	ж	57	3	1	2	100	28	30	12	15
6	м	75	4	4	2	100	25	26	13	14
7	ж	74	1	0	2	100	21	22	9	9

Обозначения: 1 – пол (м – мужской, ж – женский); 2 – возраст (полных лет); 3а и 3б – степень неврологических нарушений по Американской шкале оценки тяжести инсульта (а – исходно, б – в конце лечения, в баллах); 4 – инвалидность по шкале Ренкина в конце лечения (в баллах); 5 – инвалидность по индексу Бартелл в конце лечения (в баллах), 6а и 6б – краткая шкала оценки психического статуса (а – исходно, б – в конце лечения, в баллах); 7а и 7б – шкала для оценки лобной дисфункции (а – исходно, б – в конце лечения, в баллах).

## **8. ОБСУЖДЕНИЕ**

За весь период наблюдения в больнице ни один из больных не умер, что во многом было связано с тем, что в исследование включались больные с ишемическим инсультом, которые находились в ясном сознании, имели относительно небольшую степень неврологических расстройств без тяжелых сопутствующих соматических, неврологических и психических расстройств.

Результаты проведенного исследования показали, что у больных ишемическим инсультом, леченных мексидолом, начиная с первого или второго дня заболевания, отмечается положительная динамика в виде уменьшения выраженности неврологического дефицита, улучшения когнитивных функций к концу острого периода заболевания (22-23 день с момента развития ишемического инсульта). Большинство больных, леченных мексидолом, имели незначительную степень инвалидности в конце острого периода ишемического инсульта (по шкале Ренкина и индексу Бартелл).

Ни у одного из больных, леченных мексикором, не отмечено каких-либо серьезных побочных эффектов. Лечение мексикором хорошо переносится больными ишемическим инсультом, не вызывает побочных эффектов, негативного взаимодействия с другими лекарственными средствами (ацетилсалициловой кислотой, антигипертензивными и другими лекарственными средствами), которые применяются в остром периоде заболевания.

Положительный эффект при лечении мексикором существенно не отличался от наблюдаемого эффекта при лечении мексидолом. Полученные данные позволяют предположить, что у больных ишемическим инсультом эффект от применения мексикора не отличается от эффекта от лечения мексидолом. Отмечена тенденция к лучшим показателям когнитивных функций у больных, леченных мексикором, чем у больных, леченных мексидолом, в конце острого периода (22-23-ий дни) ишемического инсульта.

В группе больных, леченных мексидолом, также отмечено отсутствие каких-либо побочных эффектов, что соответствует имеющемуся клиническому опыту о хорошей переносимости мексидола у больных с ишемическим инсультом и другими цереброваскулярными заболеваниями.

Вопрос о том, в какой степени прием мексикора (или мексидола) способствует улучшению состояния у больных ишемическим инсультом, остается не ясным. Улучшение состояния больных ишемическим инсультом могло быть вызвано не только приемом мексикора или мексидола, но и естественным регрессом неврологических нарушений в остром периоде заболевания.

За весь период наблюдения ни у одного из больных не наросли неврологические нарушения, не возникло инфаркта миокарда или других сердечно-сосудистых заболеваний, что в определенной степени могло быть обусловлено адекватной тактикой ведения больных, включая регулярный прием кардиомагнила (ацетилсалициловой кислоты) и антигипертензивных средств (престариума и арифона).

## **9. ВЫВОДЫ**

1. У больных ишемическим инсультом, в терапии которых в течение 21 дня вместе с ацетилсалициловой кислотой и антигипертензивными средствами использован мексикор, отмечен положительный эффект в виде регресса неврологических нарушений, небольшой степени инвалидности и улучшения когнитивных функций. Положительный эффект при лечении мексикором существенно не отличается от положительного эффекта при лечении мексидолом.

2. Лечение мексикором хорошо переносится больными ишемическим инсультом, не вызывает побочных эффектов, негативного взаимодействия с другими лекарственными средствами (ацетилсалициловой кислотой, антигипертензивными и другими лекарственными средствами).

3. Отмечена тенденция к лучшим показателям когнитивных функций у больных, леченных мексикором, чем у больных, леченных мексидолом, в конце острого периода (22-23-ий дни) ишемического инсульта.

21 декабря 2007 года

Профессор

(Парфенов В.А.)