

УТВЕРЖДАЮ

Ректор ГОУ ВПО
Курского государственного
медицинского университета
профессор, д.м.н.

_____ **А.И.Лазарев**

« ____ » _____ 2007 г.

О Т Ч Е Т

№ 3

(объединенный)

**о результатах клинического исследования
эффективности и безопасности
применения препарата Мексикор (Mexicorum)
у больных при острых и хронических
формах сосудистой мозговой недостаточности
(расширение показаний для применения в неврологии)**

Курск - 2007 г.

Список исполнителей

1. Зав.кафедрой внутренних болезней № 2
ГОУ ВПО КГМУ
профессор, д.м.н. В.П. Михин
2. Зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии
ГОУ ВПО КГМУ
профессор, д.м.н. В.Б.Ласков
3. Ассистент кафедры неврологии и
нейрохирургии ГОУ ВПО КГМУ, к.м.н. С.А.Сидорова
4. Ассистент кафедры неврологии и
нейрохирургии ГОУ ВПО КГМУ, к.м.н. Т.В. Шутеева
5. Зав. неврологическим отделением
МУЗ ГБ СМП г.Курска А.Е. Злотникова
6. Врач Н.В. Болдина

РЕФЕРАТ

Проведено изучение эффективности инъекционной (2 мл 5% раствора) и капсулированной (100 мг) форм препарата Мексикор в качестве антиоксидантного средства в открытом, рандомизированном в параллельных группах клиническом исследовании у 40 больных в остром периоде ишемического инсульта. Препарат назначался по следующей схеме: в первые 7 дней - парентерально по 2,0 мл (100 мг) в/в капельно (40-60 капель в минуту) на 100 мл физиологического раствора и внутрь по 0,1 г 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. Всем больным назначался комплекс лекарственных средств, эффективность которых доказана в остром периоде заболевания. Применялась антиагрегантная терапия: аспирин-кардио (ацетилсалициловая кислота) 300 мг/сут, а при наличии артериальной гипертонии – антигипертензивные средства (престариум по 2-4 мг/сут и арифон по 1,5-2,5 мг/сут). Для улучшения кровоснабжения головного мозга использовался трентал по 100 мг (5 мл) в/в капельно на 100 мл физиологического раствора в течение первых семи дней заболевания.

В контрольную группу вошли 20 больных с острым ишемическим инсультом, которым применялась только традиционная терапия указанными препаратами.

Цель работы – изучить эффективность мексикора как антиоксидантного противоишемического средства у больных в остром периоде ишемического инсульта, а также оценить переносимость и безопасность мексикора в указанной лекарственной форме и дозировке.

В проведенном исследовании установлена безопасность препарата мексикор у больных ишемическим инсультом. Его применение не сопровождается развитием негативных симптомов и отрицательной динамики в клиническом течении инсульта. Мексикор не вызывает серьезных побочных эффектов, диктующих необходимость отмены препарата. Использование мексикора приводит к улучшению клинического течения острейшего и острого периодов ишемического инсульта, препятствуя активации свободнорадикальных процессов в организме, уменьшает степень выраженности очаговой неврологической симптоматики и когнитивных расстройств, повышает уровень бытовой и социальной адаптации больных и их приверженность терапии.

Полученные данные позволяют сделать заключение о способности препарата мексикор оказывать нейропротективное действие у больных с острым ишемическим инсультом, направленное на прерывание глутамат-кальциевого каскада реакций, оптимизацию метаболических процессов, предупреждение гибели нейронов и пролонгирование морфофункциональных расстройств.

Объем страниц 31, таблиц 3, рисунков 3.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Разделы протокола	Стр.
Список исполнителей	2
Реферат	3
Оглавление	4
Введение.	5
1. Материалы и методы	9
1.1 Методика формирования контингента больных	9
1.2. Клиническая характеристика больных	11
1.3. Характеристика медикаментозной терапии	13
1.4 Методы обследования больных	14
1.5. Оценка безопасности препарата	16
1.6. Исключение больных из программы	16
1.7. Регистрация и статистическая обработка.	17
2. Результаты исследования	
2.1 Результаты общеклинических и нейровизуализационных исследований	18
2.2. Влияние мексикора на восстановления неврологических функций у больных острым ишемическим инсультом	19
2.3. Влияние мексикора на восстановление когнитивных функций у больных острым ишемическим инсультом	21
2.4. Изучение степени инвалидизации, социальной и бытовой адаптации больных ишемическим инсультом на фоне терапии мексикором	25
2.5. Оценка безопасности препарата и побочные эффекты	27
Заключение и выводы	29
Рекомендации	30
Литература	30

В В Е Д Е Н И Е

Выполнено открытое, рандомизированное в параллельных группах исследование переносимости, безопасности и эффективности инъекционной и капсулированной форм препарата Мексикор у больных с острым ишемическим инсультом в ГОУ ВПО Курском государственном медицинском университете (305041, г Курск, ул.К.Маркса, д.3) на кафедрах внутренних болезней N2, неврологии и нейрохирургии. Исследование проводилось на базе неврологического отделения Городской больницы скорой медицинской помощи (МУЗ ГБ СМП) г. Курска в соответствии с разрешением Фармакологического комитета МЗ РФ от 13.12.2005 г. (протокол N72), разрешением на проведение клинических испытаний Департамента государственного контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств и медицинской техники МЗ РФ от 23.07.2001г. (протокол N118), постановлением Комитета по этике при федеральном органе контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств и медицинской техники от 4.07.2001г. (протокол N16).

Настоящее исследование является 2 – 3 фазой изучения инъекционной и капсулированной форм препарата Мексикор у больных с острым ишемическим инсультом и осуществлялось в период с 23 октября 2006г. по 28 февраля 2007г. и с 8 сентября 2007г. по 27 ноября 2007г.

Теоретическое обоснование применения препарата Мексикор у больных с острым ишемическим инсультом

Одной из важнейших проблем современной ангионеврологии является проблема лечения церебральных ишемических инсультов. Актуальность обусловлена высокой частотой развития, значительной летальностью и инвалидизацией больных.

Согласно современным представлениям о гетерогенности ишемического инсульта, в основе церебральных дисгемий лежат многообразные этиологические и патофизиологические факторы, приводящие к формированию ишемических очагов. Наибольшее значение имеют атеросклеротическая макроангиопатия, кардиальная эмболия, микроангиопатия, диссекция артерий, нарушение коагуляционных свойств крови. Нередко нарушение циркуляции в церебральных сосудах на фоне их атеросклеротического поражения сочетается с тромбозом артериального русла и приводит к снижению минутного сосудистого кровотока. Так, при снижении уровня мозгового кровотока до 65 мл/100г/мин развивается первичная реакция в виде угнетения белкового синтеза; при снижении

кровотока до 35 мл/100г/ мин – происходит активация процессов анаэробного гликолиза. При снижении этого показателя до 20 мл/100г/ мин формируется энергетическая недостаточность, дестабилизация мембран нейронов и выброс нейротрансмиттера (глутамата).

Развитие гипоксии мозга сопровождается нарушением энергетического обмена, которое ведет к понижению или утрате функции нейронов. Острая фокальная ишемия приводит к развитию «ядерной зоны» инфаркта, в которой кровоток имеет критический уровень снижения (до 10 мл/ 100 г/мин) с гибелью (некрозом) нейронов в течение 6-8 минут. Она окружена зоной «ишемической полутени» (пенумбры) с функционально неактивными нейронами без их структурных повреждений. Время существования этой зоны вариабельно и в среднем ограничено 3-5 часами. Снижение мозгового кровотока, энергетический дефицит инициируют глутамат-кальциевый каскад реакций. Развивающийся лактат-ацидоз, активация нейротрансмиттеров – аспартата и глутамата (эксайтотоксичность) с чрезмерным внутриклеточным накоплением ионов Ca, «окислительный» (оксидантный) стресс с высвобождением свободных радикалов способствуют глиальной активации, приводят к двум механизмам гибели клеток – некрозу и апоптозу в локальных и диффузных очагах ишемии. В течение нескольких суток может происходить «доформирование» очага. Необратимое повреждение мозговой ткани (инфаркт мозга) имеет отсроченный характер, поэтому крайне важно раннее назначение дифференцированной терапии ишемического инсульта.

Целью патогенетической терапии является поддержание перфузии и оксигенации мозговой ткани; стабилизация метаболизма, энерго- и нейромедиаторных процессов; нормализация микроциркуляции.

Основными направлениями дифференцированной терапии ишемического инсульта являются: реперфузия – максимально раннее восстановление кровотока (лизирование тромба или эмбола, предупреждение тромбообразования) и нейропротекция – сохранение жизнеспособности нейронов в области «ишемической полутени». Нейропротективная терапия (метаболическая защита мозга, цитопротекция) используется в лечении ишемического инсульта на госпитальном этапе при появлении первых симптомов заболевания. Выделяют первичную нейропротекцию, прерывающую быстрые реакции глутамат-кальциевого каскада, и вторичную, направленную на уменьшение степени выраженности отдаленных последствий ишемии: блокаду провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, торможение прооксидантных ферментов, усиление трофического обеспечения, прерывание апоптоза.

При ишемическом инсульте процессы окислительного стресса начинаются с первых минут церебральной ишемии и сохраняются длительно, являясь одним из основных компонентов формирования отдаленных её последствий. Наиболее выраженная активация свободнорадикальных процессов наблюдается в головном мозге в период постишемической

гипоперфузии и реперфузии, которая имеет место в зоне «ишемической полутени». Окислительный стресс усугубляет неврологические расстройства за счет повреждения клеточных мембран и нарушения синаптических связей. Локальный дефицит церебрального кровотока усугубляет дисфункцию сосудистого эндотелия, нарушает способность эндотелиальных клеток к продукции NO. Оксид азота во многом определяет степень церебральной циркуляции, поэтому увеличение содержания в мозговых тканях пероксидов ускоряет разрушение NO и угнетает активность NO-синтазы. Кроме того, повышение уровня пероксидов ускоряет дегенерацию эндогенного и экзогенного оксида азота (NO) – ведущего вазодилатирующего фактора, определяющего тонус церебральных артерий и объем церебрального кровотока. Вместе с тем, гидропероксиды способствуют активации свертывающей системы, что увеличивает вероятность развития тромбозов на уровне прекапиллярного русла, приводит к прогрессированию нарушений мозгового кровотока и, в итоге, расширяет зону повреждения, увеличивает степень выраженности функциональных нарушений мозга. В условиях развития тканевых постгипоксических и постишемических церебральных расстройств вторично вовлекаются в патологический процесс лимбико-ретикулярные, мезодиенцефальные и стволовые структуры.

В этой связи, применение при остром ишемическом инсульте препаратов современных нейропротекторов на основе фенольных производных янтарной кислоты, обладающих многокомпонентным антигипоксическим, антиоксидантным, вазо- и реопротекторным действием, представляется оправданным и весьма целесообразным. В этом отношении существенной способностью к коррекции метаболических нарушений и восстановлению циркуляции обладает отечественный препарат Мексикор.

В основе положительного эффекта мексикора лежит способность активировать сукцинатдегидрогеназный путь окисления глюкозы, что переключает клеточный метаболизм в условиях гипоксии на более кислородосберегающее направление энергообмена, что в отличие от триметазидина, блокирующего митохондриальное бета-окисление жирных кислот и способствующего накоплению их в клетке, не вызывает изменений во внутриклеточном метаболизме липидов. Вместе с тем, мексикор, согласно экспериментальным данным, обладает выраженной антиоксидантной активностью, что позволяет при его использовании уменьшить клинические проявления оксидантного стресса при острой ишемии. Мексикор является антиоксидантом, обладающим комплексным воздействием (антиатеросклеротическим, противоишемическим) на основные звенья ишемического процесса. 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.

Широкое применение в качестве одного из средств метаболической терапии находит препарат мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат), обладающий антиоксидантными свойствами, способностью подавлять свободнорадикальные процессы. В клинических исследованиях показана эффективность мексидола при ишемическом инсульте для улучшения восстановления неврологических функций и независимости пациентов в повседневной жизни, снижения уровня постинсультной инвалидизации (Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2003). Полученные данные позволяют предположить аналогичную эффективность при данной патологии мексикора, сходного по своему составу и спектру действия с мексидолом. В остром периоде ишемического инсульта нередко возникают когнитивные нарушения, препятствующие бытовой и социальной адаптации больных, затрудняющие реабилитационный процесс. Поэтому препараты, улучшающие состояние когнитивной сферы при ишемическом инсульте, включаются в комплекс терапии, а предположение о положительном влиянии мексикора на восстановление как неврологического, так и когнитивного дефицита, социальную и бытовую адаптацию больных в остром периоде заболевания является обоснованным.

Таким образом, представленные данные убедительно свидетельствуют о необходимости использования антиоксидантных средств в терапии острых форм нарушений мозгового кровообращения, которые могут существенно замедлить или предотвратить пролонгирование процесса ишемической деструкции мозга. Наиболее перспективным представляется использование препарата Мексикор в качестве антиоксидантного и антигипоксического средства, активность которого, по предварительным данным, превосходит таковую у известных аналогов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клиническую эффективность Мексикора как антиоксидантного и противоишемического средства, у больных острым ишемическим инсультом на фоне традиционной терапии; оценить его переносимость и безопасность.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

При лечении больных с ишемическим инсультом :

- 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).

I. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

1.1. Методика формирования контингента больных

Исследование выполнено на двух рандомизированных группах больных с ишемическим инсультом: основной (40 человек) и контрольной (20 человек). Все пациенты, поступившие в период с 23 октября 2006г. по 28 февраля 2007г. и с 8 сентября 2007г. по 27 ноября 2007г. в неврологическое отделение МУЗ Городской больницы скорой медицинской помощи г.Курска - клинической базы кафедры неврологии и нейрохирургии ГОУ ВПО Курского государственного медицинского университета, удовлетворяющие критериям включения и исключения случайным образом распределялись и включались в контрольную или основную группу.

Критерии включения при ишемическом инсульте:

- Мужчины и женщины в возрасте от 50 до 75 лет;
- Диагноз: ишемический инсульт (в сроки до 48 часов с момента развития);
- Информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании;
- Отсутствие нарушений сознания и способности самостоятельного глотания;
- Способность пациента к адекватному сотрудничеству в процессе исследования.

Критерии исключения при ишемическом инсульте:

- Повышенная чувствительность к компонентам исследуемого препарата;
- Острые нарушения функций печени и почек;
- Сопутствующие злокачественные новообразования, тяжелые соматические, неврологические и психические заболевания или острые состояния, наличие которых может повлиять на результаты исследования;
- Прогрессирующий вариант течения ишемического инсульта;
- Прием нерекомендуемых лекарственных средств во время проведения исследования;
- Участие в момент проведения исследования в любом другом клиническом испытании;
- Неспособность предоставить информированное согласие;
- Беременные или кормящие женщины;
- Отказ больного от участия в исследовании.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ острого ишемического инсульта

Диагноз острого ишемического инсульта (ИИ) устанавливался при наличии следующих критериев:

1. Пациент должен иметь типичную клиническую картину острого ишемического инсульта в бассейне внутренней сонной артерии или в вертебробазилярном бассейне.
2. Типичные изменения при спиральной компьютерной томографии (СКТ) головного мозга спустя 24 часа после развития острого сосудистого эпизода.

Под типичными изменениями на СКТ понималось выявление следующих параметров. Инфаркт в бассейне магистральной артерии имеет клиновидные очертания, пониженную по сравнению с нормальным мозгом плотность, четко ограничен и занимает территорию определенного сосудистого бассейна. Лакунарные инфаркты меньше 1.5 см в диаметре, имеют обычно округлые очертания и расположены в глубоких отделах белого вещества, таламусе, базальных ганглиях и мосту мозга. Стриокапсулярные инфаркты имеют большие размеры, чем лакунарные, и развиваются в глубоких отделах белого вещества и базальных ганглиях с сохранением вышележащей коры.

1.2 . Клиническая характеристика больных.

В **основную группу** вошли 40 больных с острым ишемическим инсультом (ИИ): 18 мужчин (45%), 22 женщины (55%). Средний возраст больных составил $65,2 \pm 1,3$ лет. При этом у 18 (45%) пациентов острый ишемический инсульт развился на фоне дисциркуляторной энцефалопатии I – II стадии, а у 8 (20%) больных явился повторным (первый ишемический эпизод отмечался 1-2 года назад до включения в исследование).

Ишемический инсульт локализовался в бассейне внутренних сонных артерий у 29 больных (72,5%): средней мозговой артерии справа у 10 больных (25%), средней мозговой артерии слева у 16 больных (40%), передних мозговых артерий у 3 больных (7,5%). Только у 11 больных (27,5%) наблюдались очаги ишемии в вертебробазиллярном бассейне.

Атеротромботический подтип ишемического инсульта развился у 24 человек (60%). В клинической картине превалировало постепенное, в течение нескольких часов, развитие очаговой симптоматики в виде гемипареза или гемиплегии, афазии, гемигипестезии, центральных парезов лицевого и подъязычного нервов, коркового пареза взора, конструктивно-пространственных нарушений. У 6 (15%) больных симптомы появлялись утром, после сна с предшествующими транзиторными ишемическими атаками в том же сосудистом бассейне. При поражении вертебробазиллярных артерий очаги локализовались в затылочной доле, зрительном бугре, полушариях мозжечка, на уровне моста с развитием гомонимной или квадрантной (секторальной) гемианопсии, отрицательных скотом, мозжечковой атаксии, глазодвигательных, вестибуло-кохлеарных расстройств, альтернирующих синдромов Фовилля и Мийяр-Гублер, а в 1 случае (10,0%) - зрительной агнозии.

Кардиоэмболический подтип инсульта регистрировался у 12 (30%) больных, при этом очаговая симптоматика развивалась остро в дневные часы с максимальной выраженностью в течение первого часа на фоне мерцательной аритмии. Однородные и неоднородные гиподенсивные очаги локализовались в белом веществе височных долей, проекции внутренней капсулы и ретикулярного ядра.

У 1 больного (2,5%) отмечался **гемодинамический подтип** ишемического инсульта с подострым развитием умеренной пирамидной симптоматики на фоне транзиторной артериальной гипотензии.

Лакунарный подтип ишемического инсульта имел место у 3 больных (7,5%) с локализацией очагов в белом веществе левой височной или правой теменной долей, внутренней капсуле, хвостатом и ретикулярном ядрах. Клинический синдром характеризовался развитием умеренного атактического гемипареза, «атаксии плюс неловкая кисть», сенсорного гемисиндрома с внезапным началом на фоне физического и эмоционального напряжения и регрессом симптомов в течение 3 недель (инсульт с восстановимым неврологическим дефицитом).

У всех больных развитие очаговых неврологических расстройств сопровождалось общемозговой симптоматикой в виде умеренных головных болей, несистемных головокружений. Исключением явились 11 клинических случаев (27,5%) с вертебрально-базиллярной локализацией очагов, которые дебютировали выраженными вестибуло-атактическими нарушениями, диплопией, страбизмом, пирамидной симптоматикой. Признаков выраженных расстройств сознания до уровня комы или глубокого сопора, обусловленных отеком и транстенториальной дислокацией головного мозга, оболочечных симптомов не отмечалось.

Факторами риска ишемического инсульта явились: у 24 (60%) человек артериальная гипертония, у 8 больных (20%) - генерализованный атеросклероз, и их сочетание – у 23 больных (57,5%), нарушение сердечного ритма - у 10 пациентов (25%), сахарный диабет – 8 больных (20%). У 20 больных (50%) в анамнезе отмечено наличие артериальной гипертонии, продолжительностью от 2 до 10 лет, II- III ст. тяжести. В двух случаях артериальная гипертония носила симптоматический характер и была следствием хронического пиелонефрита в фазе ремиссии и атеросклероза аорты и церебральных сосудов. Среди заболеваний сердца у 27 (67,5%) пациентов преобладала ИБС, из них у 14 выявлялась мерцательная аритмия, тахисистолическая форма, у 7 клинической формой был постинфарктный кардиосклероз, у 5 - стенокардия напряжения, у 1 -дилатационная кардиомиопатия.

Ожирение II ст. отмечено в одном случае, ожирение III ст. – в одном случае.

Ремитирующего или прогрессирующего течения, эпилептиформных судорожных пароксизмов, дыхательных расстройств и других нарушений витальных функций, летальных исходов в основной группе не было.

В контрольную группу вошли 20 больных с острым ишемическим инсультом, средний возраст $61,6 \pm 2,0$ год, 11 мужчин (55%), 9 женщин (45%). При этом у 11 пациентов (55%) острый ишемический инсульт развился на фоне дисциркуляторной энцефалопатии, а у одного больного явился повторным (первый инсульт отмечался более одного года назад до включения в исследование).

У 17 пациентов (85%) очаг локализовался в бассейне внутренних сонных артерий (у 9 – в бассейне правой средней мозговой артерии, у 7 – в бассейне левой средней мозговой артерии, у 1 больного – в бассейне правой передней мозговой артерии); а у 3 пациентов (15%) – в вертебрально-базиллярной системе.

Атеротромботический подтип ишемического инсульта выявлялся у 11 человек (55%). Очаговый неврологический дефицит в виде умеренного гемипареза или гемиплегии, афазии, гемигипестезии, центральных парезов лицевого и подъязычного нервов развивался утром после сна или днем

ближе к вечеру в течение нескольких часов. При поражении бассейна вертебробазилярных артерий очаги верифицировались в проекции варолиева моста, полушариях мозжечка, височно - затылочной области с развитием квадрантной гемианопсии, глазодвигательных, вестибулярных и атактических расстройств.

Кардиоэмболический подтип инсульта наблюдался у 6 (30,0%) больных, страдающих ИБС, мерцательной аритмией, постинфарктным кардиосклерозом. При этом варианте инсульта очаговая симптоматика развивалась остро с максимальной выраженностью пирамидных симптомов (гемипарезов, речевых нарушений) в течение первого часа.

У трех больных (15%) отмечался **лакунарный** ишемический инсульт с развитием гемипареза, синдрома «неловкости кисти плюс дизартрия» и локализацией очага в белом веществе теменной или височной доли, в проекции заднего рога бокового желудочка.

У всех больных появление очаговых неврологических расстройств сопровождалось умеренными диффузными головными болями. Оболочечных симптомов, эпизодов отключения сознания, судорожных пароксизмов не отмечалось.

Во всех случаях в анамнезе отмечено наличие артериальной гипертонии, продолжительностью от 2 до 15 лет, II ст. тяжести у 5 (25%), III ст. – у 5 (25%), которая сочеталась с генерализованным атеросклерозом у 10 больных.

У одного больного выявлен кистозный арахноидит, у двух больных - постинсультные кисты в правой теменной и в левой лобной долях («бессимптомные инфаркты» в анамнезе).

Ожирение II ст. отмечено у двух пациентов.

Прогрессирующего характера течения инсульта с развитием летальных осложнений в контрольной группе не наблюдалось.

1.3. Характеристика медикаментозной терапии

Больные основной группы на фоне традиционной терапии, включающей

- кардиоаспирин (ацетилсалициловая кислота) 300 мг в сутки,
- антигипертензивные средства (престариум по 2-4 мг/сут и арифон по 1,5-2,5 мг/сут).
- трентал по 100 мг в/в капельно на 100 мл физиологического раствора в течение первых семи дней заболевания.

получали **Мексикор** в суточной дозе 6-9 мг/кг/сут (в среднем 7,5мг/кг/сут).

Продолжительность парентерального введения Мексикора, начиная с первых суток ишемического инсульта составляла 14 суток. Препарат вводился 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 г. два раза в сутки. В следующие 7 дней препарат вводился по 2,0 мл в/м и внутрь по 0,1 г два раза в сутки. После окончания курса парентеральной терапии Мексикором, препарат вводился перорально, по 1 капсуле три раза в день (0,3 г/сут) на протяжении 7 дней, с целью закрепления достигнутого эффекта.

Использовался ампулированный мексикор 2 мл 5% раствора, производитель - ФГУП "Мосхимфармпрепараты имени Н.А.Семашко по лицензии ООО "ЭкоФармИнвест", а также капсулированная форма препарата по 0,1г того же производителя.

В шести случаях терапия была дополнена антиаритмическими препаратами (дигоксин 0,25 мг/сут) для лечения ИБС, мерцательной аритмии. У пяти больных дополнительно применялись сахароснижающие препараты (манинил 7 мг/сут, протофан 16 Ед/сут, диабетон 30 мг/сут, сияфор 500мг/сут) для лечения сахарного диабета. В двух случаях возникновения суправентрикулярных пароксизмальных тахикардий, аритмии купировались по общепринятой схеме путем однократного внутривенного введения верапамила.

Больные **контрольной группы** получали только традиционную вышеуказанную фоновую терапию. Для лечения ИБС, мерцательной аритмии у двух больных терапия была дополнена антиаритмическим препаратом (дигоксин 0,25 мг/сут). В одном случае для лечения ИБС, стенокардии напряжения был назначен селективный бета-адреноблокатор (конкор 20мг/сут). Для лечения сахарного диабета II типа у 1-го пациента дополнительно применялись пероральные сахароснижающие препараты (диабетон 30 мг/сут; сияфор 500мг/сут).

Методы обследования больных

Методы обследования больных, сроки их проведения, исследуемые параметры определялись в соответствии с Протоколом клинического изучения Мексикора, согласованного и одобренного Фармакологическим комитетом МЗ РФ.

Методы обследования включали:

- 1) **клиническое обследование** с использованием опроса (жалобы), клинико-неврологического исследования.
 - 2) **методы, подтверждающие наличие ИИ**
- Спиральная компьютерная томография головного мозга проводилась на 2-3 сутки заболевания. Нейровизуализационное исследование проводилось на односпиральном компьютерном томографе HiSpeed FX/i, производитель General Electric Medical Systems.

3) **оценку тяжести инсульта и степени инвалидности** проводили с помощью шкал на 1 и 21 сутки заболевания:

- Оценка тяжести инсульта по Американской шкале степени тяжести инсульта – оценивалась уровень расстройств сознания, ориентация в окружающем, отсутствие или наличие глазодвигательных расстройств, снижения мышечной силы в лицевой мускулатуре, степень выраженности пареза, чувствительных и речевых расстройств в баллах, где отсутствие нарушений соответствует 0 баллам, а грубые нарушения – 35 баллам;

- Оценка степени инвалидности по шкале Бартел – отражает реальные действия больного по контролю за тазовыми функциями, персональной гигиеной, приемом пищи, перемещениями внутри и вне дома, одеванием, подъемом по лестнице, приемом ванны. Оценка 0 баллов соответствует невозможности выполнения задания, а 10 баллов – сохранности функции. Только два задания имеют 15 балльную оценку при отсутствии нарушения функции. Суммарный балл от 0 до 20 соответствует полной зависимости больного, от 21 до 60 – выраженной зависимости, от 61 до 90 – умеренной и 91 -99 – легкой зависимости пациента.

- Оценка степени инвалидности по шкале Ренкина – короткий тест, оценивающий как степень нарушения функций, так и выраженность нарушений жизнедеятельности, где 5 баллов характеризует грубое нарушение жизнедеятельности, невозможность самостоятельного передвижения и самообслуживания, а 0 баллов – норме.

4) **оценку когнитивных функций проводили с помощью следующих шкал** на 1 и 21 сутки заболевания:

- Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) – включает оценку памяти, внимания, ориентации. Оценивает способность больного назвать дату и местонахождение; запомнить и после отвлечения внимания повторить 3 слова, не связанных по смыслу; произвести счет, чтение, назвать два предмета, выполнить трехэтапную команду, скопировать рисунок. Каждый правильный ответ оценивался в баллах (от 1 до 5), высокий суммарный балл характеризует более высокую сохранность когнитивных функций с максимальной 30 балльной оценкой;

- Шкала оценки лобной дисфункции (ШОЛД) исследует возможность определения сходства предметов, беглость речи, тест «кулак-ребро-ладонь», интерференцию, контроль торможения, хватательный рефлекс, грубое нарушение функций нарушении функций соответствует 0 баллов, сохранность функций – 15 баллам.

1.5. Оценка безопасности препарата

Параметры оценки безопасности включали функциональные, лабораторные данные и все возникающие побочные явления как со стороны субъективного и клинического статуса больного, так и параклинических параметров. Регистрировались все нежелательные явления, оценивались показатели жизненных функций.

Информация обо всех побочных явлениях, которые наблюдались во время проведения исследования, вносилась в Индивидуальную регистрационную карту, а также заполнена карта о побочном явлении препарата. Побочным явлением считалось любое нежелательное изменение состояния больного, отличное от состояния перед началом лечения, связанное или не связанное с изучаемым препаратом или любым другим препаратом, используемым в сопутствующей медикаментозной терапии.

Связь между применением исследуемого препарата и возникновением нежелательного явления оценивается исследователем по 2 категориям: либо как подозреваемое наличие связи, либо как подозреваемое отсутствие связи.

Связь нежелательных явлений с приемом исследуемого препарата

Подозреваемое отсутствие связи	Возникновение клинического явления не соотносимо с приемом исследуемого препарата по времени, что дает основания считать причинно-следственную связь маловероятной, или наблюдаемое явление вполне объяснимо приемом других препаратов, видов лечения или наличием основного заболевания
Подозреваемое наличие связи	Возникновение клинического явления соотносимо по времени с приемом исследуемого препарата, что дает основания считать причинно-следственную связь возможной, или наблюдаемое явление невозможно с достаточной степенью уверенности объяснить приемом других препаратов, видов лечения или наличием основного заболевания

1.6. Исключение больных из программы исследования

- Перерыв в получении препарата пациентом более одних суток.
- Больной решает, что в его интересах лучше прекратить участие в исследовании, т.е. отзывает свое согласие.
- Возникает непереносимое нежелательное явление, которое исследователь связывает с приемом исследуемого препарата или которое препятствует продолжению приема препарата пациентом.
- Возникает угрожающее жизни нежелательное явление или изменение в лабораторных/функциональных параметрах, которое подозревают связанным с приемом исследуемого препарата.
- Возникновение любого из состояний, входящих в критерии исключения
- Нарушение протокола

- Решение главного исследователя

Исключение из исследования зарегистрировано в семи случаях после выполнения нейровизуализационного исследования (СКТ головы). У трех больных были выявлены опухоли правого и левого полушарий (1 менигеома и 2 глиобластомы) с последующим переводом в нейрохирургическое отделение Областной клинической больницы. Спонтанное субарахноидальное кровоизлияние вследствие разрыва аневризмы передней соединительной артерии с развитием пареза левой ноги у одного больного и геморрагический инсульт с кровоизлиянием в теменно-височную область правого полушария и формированием гематомы вследствие гипертонической болезни, III степени у двух пациентов послужили причиной исключения из исследования с пересмотром терапии. Один пациент отозвал на 5 день свое согласие на участие в исследовании по субъективным причинам (не желание получать внутривенные инфузии трентала). При этом за прошедший период лечения каких-либо побочных и нежелательных эффектов не наблюдалось. В соответствии с протоколом исследования, указанные пациенты были заменены другими.

1.7. Регистрация и статистическая обработка результатов

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью стандартной статистической программы Statistica 6, включая t – критерий Стьюдента (разностным методом), Хи-квадрат.

Все полученные результаты наблюдения за больным и клинических исследований в соответствии с Протоколом вносились в Индивидуальные регистрационные карты больных.

Включение больного в исследование осуществлялось при получении от пациента письменного информированного согласия в соответствии с Протоколом. Каждый пациент был информирован о характере исследования, его целях, проводимых процедурах, об ожидаемой продолжительности, возможном риске и пользе, а также о любых, связанных с участием в нем неудобствах. Каждый пациент был проинформирован о том, что его участие в исследовании – добровольное и что он/она может в любое время отказаться от участия, и что данный отказ не повлияет на проведение ему/ей дальнейшего лечения или на отношения с лечащим врачом.

Текст документа об информированном согласии предоставлялся в виде стандартного письменного объяснения (в соответствии с Протоколом) До получения информированного согласия пациент в исследование не включался.

II. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Результаты общеклинических и нейровизуализационных исследований

Анализ клинических показателей в основной и контрольной группах больных показал, что во всех наблюдениях отмечалась типичная клиническая картина острейшего и острого периодов ишемического инсульта с преобладанием очаговой неврологической симптоматики над общемозговыми проявлениями. Заболевание манифестировало преимущественно в дневные часы с максимальной выраженностью симптомов, характерных для пораженного сосудистого бассейна, в первые сутки заболевания. Прогрессирующего течения, судорожных пароксизмов, расстройств сознания и дыхания, дислокационных симптомов не отмечалось у больных обеих групп. Общемозговые симптомы в виде диффузных или локальных головных болей, несистемных головокружений, сонливости были умеренно или нерезко выражены. В 1/3 случаев в первые сутки имела место дезориентированность в месте, времени и/или собственной личности, обстоятельствах предшествовавших или сопутствовавших развитию инсульта. У двух больных с кардиоэмболическим вариантом развития инсульта в первые сутки, при поступлении, отмечалась переходящая мерцательная аритмия, тахисистолическая форма.

При нейровизуализации - спиральной компьютерной томографии головы были выявлены ишемические очаги разной локализации и размеров.

В основной группе при инсульте в бассейне внутренних сонных артерий очаги ишемии локализовались в лобных, теменных, височных долях, в области задних рогов боковых желудочков с распространением на внутреннюю капсулу и ретикулярное ядро размерами от 8x9 мм, 6x15 мм до 22x33 мм, 24x22 мм и 17x20 мм у 25 больных (62,5%). Лакунарные очаги у двух больных имели височную локализацию, определялись в таламусе и теменной доле справа размерами от 3x7 мм, 8x9 мм 6x15мм. В одном случае с подострым развитием пирамидной симптоматики очаг локализовался в правой лобной доле размерами 8x9 мм. Ишемический инсульт с локализацией очага в белом веществе правой височной доли (проекция колена внутренней капсулы) размерами 12x5 мм отмечался у одного пациента (2,5%).

При поражении бассейна вертебробазилярных артерий у 11 больных (27,5%) очаги локализовались в затылочной доле размерами 27x10 мм, полушариях мозжечка, мосту размерами 3x5 мм и 9x11 мм.

У 9 больных (25%) были выявлены расширение боковых желудочков, субарахноидального пространства полушарий головного мозга и мозжечка, а также зоны «перивентрикулярного свечения», лейкоареозис, характерные для наружно-внутренней гидроцефалии, дисциркуляторной энцефалопатии.

В контрольной группе однородные гиподенсивные очаги у 7 больных (35%) локализовались в белом веществе височных долей, проекции внутренней капсулы, лобной доле размерами 24x22мм и 18x6 мм, 36x37 мм и 32x21мм. В двух случаях выявлялись множественные ишемические очаги в теменной доле слева от 2x2мм до 9x17 мм. В сером и белом веществе лобных, теменных и височных долей, в проекции заднего рога левого бокового желудочка, внутренней капсулы, ретикулярного и хвостатого ядер располагались гиподенсивные зоны размерами 8x21 мм, 21x39 мм, 31x41 мм, 16x15 мм у 6 больных (60%).

У двух больных отмечался лакунарный ишемический инсульт с локализацией очага в белом веществе левой теменной доли размерами 8x9 мм, в височной доле, проекции колена внутренней капсулы размерами 12x5 мм.

При поражении бассейна вертебрально-базилярных артерий были выявлены очаги в проекции варолиева моста, полушариях мозжечка, затылочной доли размерами 18x5мм, 9x16 мм, 16x15мм и 30x37мм. У одного больного определялись «зеркальные очаги» в двух затылочных долях размерами 30x37мм и 36x24 мм.

Расширение боковых желудочков и зоны «перивентрикулярного свечения» были выявлены у 15 больных (75%).

2.2. Влияние мексикора на восстановление неврологических функций у больных острым ишемическим инсультом

Клинико-неврологическое исследование в первые сутки ишемического инсульта и оценка Американской шкалы степени тяжести инсульта свидетельствуют об умеренном характере очаговых нарушений в двух группах больных. Исходный уровень неврологического дефицита был равен $15,3 \pm 0,7$ баллов в основной и $14,5 \pm 1,1$ баллов в контрольной группах. Изменение показателей Американской шкалы степени тяжести инсульта под влиянием Мексикора и в контрольной группе представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Показатели Американской шкалы степени тяжести инсульта у больных с острым ИИ на фоне лечения мексикором (M±m).

Шкала	Группы	1 сутки	21 сутки
Американская шкала	Мексикор	15,3±0,7	4,9±0,3*
	Контроль	14,5±1,1	8,5±0,8*

* - P<0,001 (в сравнении с параметром до лечения в 1 сутки ИИ).

При исследовании больных отмечалось преобладание легких и умеренных гемипарезов (60%) над выраженными гемипарезами (40,0%). Центральные гемипарезы были неравномерно выражены с акцентом в руке, а у 2 больных - до степени пlegии верхней конечности. Контралатеральные центральные парезы лицевого и подъязычного нервов, сенсорный дефицит по геми- или монотипу наблюдались у всех пациентов. В 10 - 15% случаев имели место умеренно или нерезко выраженные экстрапирамидные нарушения в виде пластической гипертонии, тремора покоя; в 60% - атаксия, а речевые нарушения (дизартрия и афазия) отмечались у 40% больных в каждой группе.

Сравнительный анализ динамики изменений неврологического статуса показал, что в основной группе наблюдался более значительный регресс общемозговых (головная боль, головокружения) и отдельных параметров очагового неврологического дефицита у пациентов на фоне приема мексикора. При этом четко прослеживался быстрый регресс пирамидных, мозжечково-атактических расстройств, пареза взора (на 3 - 5 сутки). В меньшей степени, чем двигательные, поддавались коррекции мексикором афатические и глазодвигательные нарушения. При выписке, на 21 сутки заболевания, значения Американской шкалы для пациентов основной группы были значительно ниже, чем у пациентов контрольной группы 4,9±0,3 и 8,5±0,8 баллов соответственно, что отражает уменьшение очагового дефицита (рисунок 1). У больных, получавших мексикор, отмечалось снижение показателя Американской шкалы к выписке – на 67,4% (в сравнении с 1 сутками), в то время как в контрольной группе указанный параметр снижался только на 41,2%, различия между группами достоверны по критерию $\chi^2 = 13,831$; P<0,001.

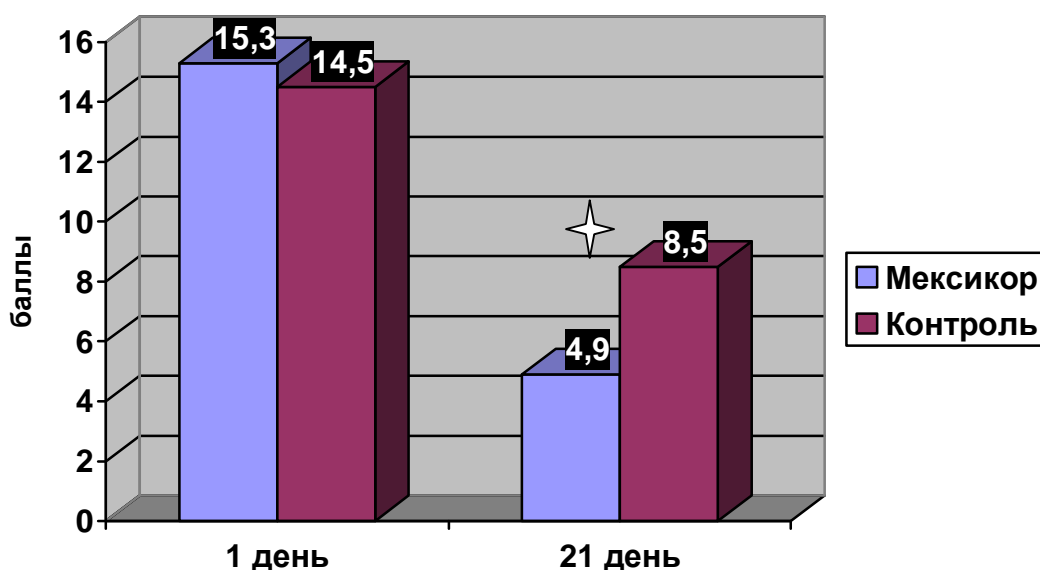


Рисунок 1. Показатели Американской шкалы степени тяжести инсульта у больных ИИ на фоне лечения мексикором
 (*- статистически достоверные различия, $P < 0,001$).

В основной группе наблюдались четкие положительные изменения: уменьшение пирамидных и атактических нарушений, глазодвигательных расстройств, сенсорного дефицита. Более выраженный, по сравнению с контролем, регресс очаговых и общемозговых симптомов при терапии мексикором отмечался как при полушарной, так и при стволовой локализации церебрального ишемического инсульта.

2.3. Влияние мексикора на восстановление когнитивных функций у больных острым ишемическим инсультом

У всех пациентов в первые сутки развития инсульта выявлялись различной степени выраженности когнитивные нарушения, которые оценивались с помощью шкал. При балльной оценке нейропсихического статуса исходный уровень дефицита в обеих группах существенно не отличался. В группе больных, лечившихся мексикором, показатель краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) в 1 сутки был равен $14,8 \pm 1,2$ баллов, а для контрольной группы – $13,6 \pm 2,0$ баллов, что соответствует умеренному снижению функций. В наибольшей степени расстраивались

различные виды ориентации: во времени (25%), пространстве (10%); запоминание и воспроизведение трех слов (55%), не имеющих логико-грамматической связи, счет и уровень внимания (69%). В меньшей степени больные испытывали затруднение при счете (20%), назывании предметов (18%). Чтение, письмо и выполнение многоступенчатых команд нарушались в первые сутки инсульта у большинства больных (65%), что обусловлено не только поражением соответствующих центров, но и дефицитностью внимания.

Фразовая речь при отсутствии афазий страдала в 42% случаев при наличии у больных быстрой истощаемости и характерным признаком являлось неполное произношение фразы (одно или два слова – «никаких если...»). При поражении доминантного полушария нарушение функций чтения и письма сочетались с афатическими расстройствами. Клинические признаки эфферентной и афферентной моторной (2 больных), сенсомоторной (1 больной), семантической и акустико-мнестической (1 больной) афазий выявлялись при поражении левого полушария в основной группе, были умеренно или нерезко выражены, затрудняли выполнение некоторых сложных команд со значительным регрессом нарушений при логопедической коррекции. Функция рисования (копирования рисунка) нарушалась у больных с локализацией очагов в обоих полушариях (22 больных) в виде волнистых или зазубренных линий, неправильных или разорванных контуров с уменьшением числа углов многоугольника, неверным направлением линий. Нарушение этой функции и других сложных последовательных движений развивалось за счет сочетания апракто-гностических, координаторных, а при наличии правостороннего гемипареза – и пирамидных расстройств.

Результаты исследования когнитивных функций с помощью шкал КШОПС и ШОЛД у больных с ишемическим инсультом до и после лечения двух групп представлены в таблице 2.

При исследовании на 21 день заболевания у больных ишемическим инсультом в основной группе в значительной степени нивелировались или нормализовались все виды ориентировки, запоминание слов, выполнение многоступенчатых команд, называние предметов, чтение и письмо, рисование (копирование рисунка). Дефицитарными оставались у части больных произношение сложных фраз, тест на внимательность, счет. В контрольной группе спектр и объем положительных изменений несколько отличался от основной группы. В значительной степени улучшались ориентированность во времени, пространстве и окружающей обстановке; называние предметов, запоминание и воспроизведение 3 слов при сохранности нарушений или фрагментированном выполнении сложных действий, рисования (копирования), недостаточном восстановлении фразовой речи.

Таблица 2.

**Показатели уровня когнитивного дефицита у больных острым ИИ
на фоне терапии мексикором (M±m).**

	Шкалы	Группы	1 сутки	21 сутки
1	КШОПС	Мексикор	14,8±1,2	26,1±0,5*
.		Контроль	13,6±2,0	22,4±1,3*
2	ШОЛД	Мексикор	6,2±0,5	14,5±0,3*
.		Контроль	6,8±0,9	12,3±0,6*

* - P<0,002 (в сравнении с параметром до лечения в 1 сутки ИИ.)

При выписке у постинсультных больных указанные параметры имели четкую тенденцию к увеличению. На фоне лечения мексикором показатель увеличивался до 26,1±0,5 баллов, в то время как в контрольной группе только до 22,4±1,3 баллов (различия достоверны t=3,3506; P <0,001), что отражено на рисунке 2.

Сравнение полученных результатов в двух группах по шкале КШОПС позволяет заключить, что у больных с острым ишемическим инсультом в течение 21 дня отмечалась выраженная и стойкая тенденция к нормализации всех видов ориентировки и названия предметов с максимальным или субмаксимальным восстановлением. В основной группе отмечалась более выраженная положительная динамика в виде нормализации фразовой речи и письма (в 1,5-2 раза выше, чем в контрольной), чтения, а также выполнение сложных целенаправленных действий, многоступенчатых команд. В контрольной группе при общей положительной тенденции с повышением уровня внимания и ориентированности значительно улучшалась функция воспроизведения слов (максимальное точное воспроизведение 3 слов наблюдалось у 80% больных, против 65% в основной группе).

При оценке лобной дисфункции (ШОЛД) исходные показатели были умеренно снижены до 6,2±0,5 баллов в основной группе и 6,8±0,9 баллов в контрольной группе. В первые сутки инсульта у всех больных выявлены значительные нарушения функции интерференции, торможения и концептуализации. В меньшей степени (у 30% больных) отмечались нарушения ментальной гибкости, моторного программирования и хватательные феномены.

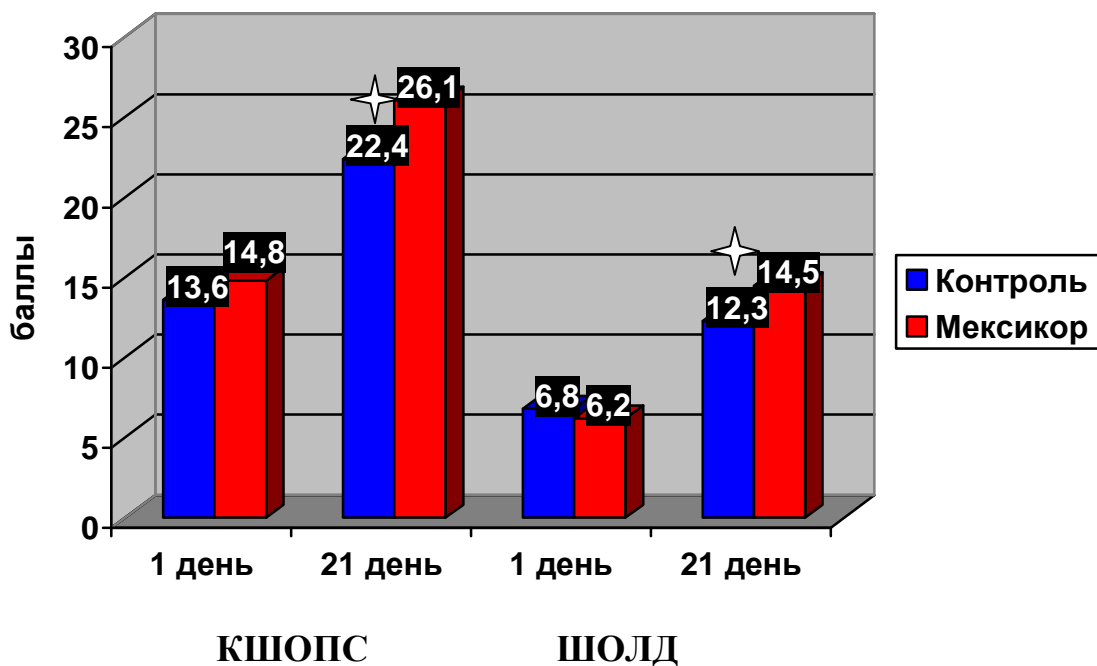


Рисунок 2. Показатели шкал КШОПС и ШОЛД у больных ИИ на фоне лечения мексикором при выписке
 (*- статистически достоверные различия, $P < 0,001$).

У подавляющего большинства больных в первые сутки ишемического инсульта была значительно затруднена функция указания концептуального сходства предметов. Наиболее часто исходно функция оценивалась в 1 балл, когда правильно давался только один категориальный ответ («фрукты» или «цветы») с возрастанием балльной оценки в конце лечения. Ментальная гибкость также нарушалась у всех больных, за исключением одного пациента контрольной группы, больные в первые сутки инсульта называли 3-5 или менее 3 слов, начинающихся на букву «с». По окончании курса терапии у всех пациентов отмечалась положительная динамика и балльная оценка возрастала до 2-3 баллов (6-9 и более слов), однако беглость и синонимичность речи с применением сложных оборотов, иносказательных и образных выражений восстанавливалась более существенно в основной группе. Функция концептуализации, моторные тесты, чувствительность к интерференции, контроль торможения нормализовались или в значительной степени восстанавливались на фоне лечения мексикором. Регресс хватательных феноменов и паратонии способствовали восстановлению осмысленного поведения у 25% больных основной группы и у 12% больных контрольной группы.

У больных, получавших мексикор, при выписке отмечалось увеличение параметра до $14,5 \pm 0,3$ баллов с нормализацией чувствительности к интерференции, концептуализации, моторного программирования. В

контрольной группе рассматриваемый показатель возрастал лишь до $12,3 \pm 0,6$ с восстановлением беглости речи, контроля торможения, осмысленного поведения. В меньшей степени восстанавливались ментальная гибкость и чувствительность к интерференции.

Анализ результатов тестовой оценки по шкале ШОЛД свидетельствует о значительном восстановлении или нормализации функции торможения, выполнения моторного тестирования, чувствительности к интерференции и концептуализации речевых высказываний в основной группе. У пациентов контрольной группы в большей степени прослеживалась положительная динамика в нормализации беглости речи и осмысленного поведения.

Сравнение прироста функций в группе больных, получавших мексикор и в контрольной группе, показало достоверно лучшие показатели у больных первой группы (134,9% против 82,2%), различия между группами достоверны ($t = 3,4133$; $P < 0,001$).

2.4. Изучение степени инвалидизации, социальной и бытовой адаптации больных ишемическим инсультом на фоне терапии мексикором

Динамика показателей шкал Бартела и Ренкина у больных острым ишемическим инсультом представлена в таблице 3. В основной группе больных нивелирование двигательных (разрешение параличей, уменьшение степени выраженности пареза), чувствительных, координаторных и тазовых нарушений сопровождалось улучшением функции самообслуживания и ходьбы. Исходное значение по шкале Бартела равнялось $42,0 \pm 1,8$ баллов, что соответствует выраженным признакам инвалидности при условии соблюдения больными постельного режима в острейший период инсульта. При выписке отмечалось значительное улучшение параметра – $90,4 \pm 0,1$ баллов, что соответствует легкой зависимости от окружающих. Пациенты были независимы при приеме пищи, выполнении гигиенических процедур, одевании, ходьбе; активны в пределах палаты. Могли также самостоятельно передвигаться по отделению без опоры на расстояние более 45 метров или с опорой на поручень при перемещении по лестнице. Полностью контролировали тазовые функции. Исключением являлись лишь затруднение при купании, застегивании пуговиц на одежде, фланговая ходьба.

Таблица 3.

Показатели шкал Бартела и Ренкина у больных острым ИИ на фоне терапии мексикором (M±m).

№	Шкалы	Группы	1 сутки	21 сутки
1.	Шкала Ренкина	Мексикор	3,5±0,1	2,0±0,1*
		Контроль	3,8±0,1	2,6±0,2*
2.	Шкала Бартел	Мексикор	42,0±1,8	90,4±0,1*
		Контроль	40,5±2,1	74,0±3,9*

* - P<0,001 (в сравнении с параметром до лечения в 1 сутки ИИ).

В контрольной группе динамика показателей была менее значимой: 40,5±2,1балла в 1 сутки и 74,0±3,9 баллов при выписке. Выраженные нарушения функции самообслуживания у пациентов этой группы сменились умеренными расстройствами, что сопровождалось затруднением в приеме пищи, купании, спуске по лестнице, персональной гигиене. Прирост показателей по шкале Бартела в первой группе составил 115,2% (в сравнении с 1 сутками), в то время как во второй группе только 82,7% (t= 5,9835; P<0,001).

Анализируя полученные данные, можно заключить, что при приблизительно одинаковых исходных данных 3,5±0,1 балла по шкале Ренкина в основной группе и 3,8±0,1 в контрольной, к выписке более значительное улучшение произошло в основной группе (рисунок 3). Статистически значимое уменьшение показателя до 2,0±0,1баллов (снижение на 43,1%) наблюдалось на фоне применения мексикора, а в контрольной группе средний балл при выписке составил 2,6±0,2баллов (снижение показателя лишь на 32,0%), различия между группами достоверны t=4,7693; P<0,001.

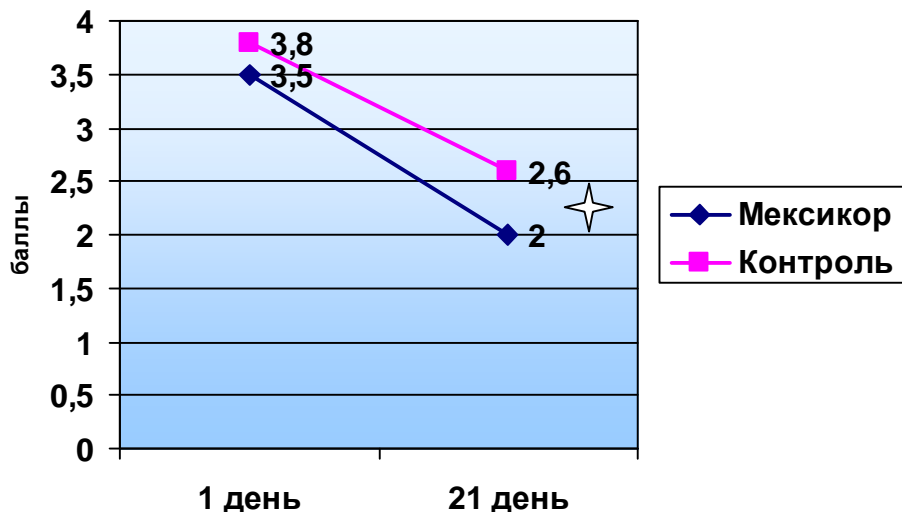


Рисунок 3. Динамика показателей шкалы Ренкина у больных ИИ на фоне лечения мексикором

(* - статистически достоверные различия, $P < 0,001$).

После лечения в основной группе отмечались более выраженные положительные тенденции (в сравнении с контрольной): больные имели легкий уровень нарушений активности в повседневной жизни – менее нуждались или не нуждались в посторонней помощи. Этот показатель является индикатором качества лечения для больных, перенесших ишемический инсульт. Число пациентов, независимых в повседневной жизни, по окончании курса лечения в основной группе составил 43%, тогда как в контрольной этот показатель был равен 32%. Эти данные свидетельствуют о клинической эффективности Мексикора в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом.

2.5. Оценка безопасности препарата и побочные эффекты

Анализ результатов клинических исследований, субъективного статуса больных позволяет заключить, что у больных острым ишемическим инсультом Мексикор:

- не вызывал негативного воздействия на субъективный статус больных,
- не вызывал каких либо нежелательных явлений со стороны общеклинического статуса больных,
- не приводил к каким либо нарушениям со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем, не вызывал головных болей, диспептических явлений.
- препарат не оказывал влияния на психосоматический статус, не вызывал сонливости, чувства тревоги или раздражительности,
- аллергических реакции зарегистрировано не было,
- обострений сопутствующих соматических заболеваний не отмечено.

При лечении Мексикором были выявлены следующие побочные эффекты

1. У одного пациента после внутривенной инфузии мексикора отмечалось чувство жжения, теплоты по медиальной поверхности плеча и в области локтевой сгиба, продолжительностью около 30 минут. Указанные явления не вызывали негативной реакции больного и не послужили причиной отказа от лечения.
2. Один больной отмечал болезненность в месте в/м инъекции непосредственно при введении препарата, однако это не явилось причиной отмены мексикора.
3. У одного пациента ощущение тошноты периодически появлялось на протяжении всего периода парентерального введения препарата и продолжалось около часа после введения. Данный симптом регрессировал самостоятельно и не послужил поводом для пересмотра терапии.

Указанные побочные эффекты носили легкий характер и не вызывали желание пациентов прекратить применение препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

В проведенном исследовании по применению Мексикора у больных с острым ишемическим инсультом на фоне традиционной терапии (тренталом, престариумом, арифоном, аспирином-кардио), выполненном в рамках рандомизированного открытого в параллельных группах клинического изучения эффективности инъекционной (2 мл 5% раствора) и капсулированной форм Мексикора (100мг) в качестве антиоксидантного и противоишемического средства установлено.

1. Препарат Мексикор является безопасным лекарственным средством, не оказывает негативного влияния на соматический и неврологический статус больных, не нарушает жизненно важные функции организма, а также на параметры проведенных в рамках Протокола исследований;

2. Мексикор не вызывает серьезных побочных эффектов. Наблюдаемые реакции в виде тошноты, чувства жжения при внутривенном капельном введении, болезненности в месте внутримышечной инъекции, отмечались в единичных случаях, имели легкую степень выраженности проявлений, были кратковременными и не явились причиной отказа пациентов от лечения или отмены препарата по решению исследователя;

3. Использование мексикора в комплексе лечения острого периода ишемического инсульта приводит к более выраженному и раннему восстановлению двигательных, чувствительных и координаторных функций, способствует нормализации функции ходьбы и независимости пациентов в повседневной жизни;

4. Установлено положительное влияние на когнитивные функции препарата Мексикор, восстановление всех видов ориентировки, внимания, фразовой речи, памятного следа, чтения, письма, зрительно-пространственного гнозиса и копирования рисунка, моторного программирования и праксиса;

5. Мексикор способствует уменьшению степени выраженности очагового неврологического дефицита, уровня бытовой и социальной дезадаптации, улучшению клинических показателей и исходов лечения в остром периоде ишемического инсульта.

Проведенное исследование свидетельствует об антиоксидантном **противоишемическом действии** Мексикора при остром ишемическом инсульте. В основе противоишемического действия препарата лежит его способность ингибировать активность свободнорадикального окисления липидов и белков, стабилизировать мембраны, препятствовать развитию апоптоза, воздействуя на этапы биохимического каскада ишемического инсульта, уменьшая зону морфологических и функциональных нарушений.

Таким образом, препарат Мексикор обладает противоишемическими и нейропротективными свойствами, его применение у больных с острым ишемическим инсультом повышает эффективность проводимой терапии, улучшает клиническое течение заболевания и социальную адаптацию больных.

РЕКОМЕНДАЦИИ

Представляется клинически обоснованным применять Мексикор (2мл 5% раствора) в виде капельных внутривенных или внутримышечных инъекций в качестве противоишемического и нейропротективного средства у больных острым ишемическим инсультом в течение 14 дней, в сочетании с пероральным приемом капсул препарата (100мг) дважды в день в течение 2 недель и три приема в день в течение последующих 7 дней.

Показанием к назначению препарата должно служить наличие острого ишемического инсульта. Препарат следует назначать на фоне традиционной терапии ишемического инсульта.

Для достижения быстрого терапевтического эффекта рекомендуется проводить внутривенные инфузии препарата в течение первых 7 суток.

Целесообразно продолжить детальные исследования эффективности Мексикора у больных с ишемическим инсультом, так как его применение сопровождается стабилизацией и регрессом постинсультных расстройств, уменьшением уровня инвалидизации пациентов.

Литература:

1. Гусев Е.И. Терапия ишемического инсульта /Е.И.Гусев, В.И.Скворцова, И.А.Платонова// Consilium Medicum. – 2003.- С.18-25.
2. Ланкин В.З., Гуревич С.М. Перекисное окисление в микросомах при злокачественном росте. Биоантиокислители М; 1975.-С.146-150.

3. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Оксидативный стресс, Наука-Интерпериодика, 2001г., С. 261-266.
4. Скворцова В.И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии //Журнал невропатологии и психиатрии.-2003.-№9.-С.20-25.
5. Bartko D. Ducat A. Janco S. et al. The heart and the brain. Aspects of their interrelation. // Vnitr. Lec. 1996; 42: 482-489.
6. Kleiser B., Widder B. Ischemic stroke//Neurologische therapie F. Lehman-Horn, A. Ludolph /ed./.-2005.- P.393-412.
7. Stein P.K. Kleiger R.E. Insights from the study of heart rate variability // Annu Rev Med.-1999. 50:249-61
8. Stys A. Stys T. Current clinical application of heart rate variability // Clin. Cardiol.- 1998.-21: 719-24.

ГОУ ВПО Курский государственный медицинский университет. 305041, Курск, ул. К. Маркса, дом 3.

Ответственные исполнители:

Зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии ГОУ ВПО Курский государственный медицинский университет РосЗдрава
д.м.н., профессор

В.Б.Ласков

Зав. кафедрой внутренних болезней N2 ГОУ ВПО Курский государственный медицинский университет РосЗдрава
д.м.н., профессор

В.П. Михин

Подписи профессора В.Б.Ласкова и профессора В.П.Михина

Удостоверяю

Начальник управления кадрами ГОУ ВПО Курский государственный медицинский университет РосЗдрава

Н.Н.Сорокина