



Международный неврологический журнал 7 (61) 2013

Нейроксон® в лечении больных с ишемическим инсультом

Авторы: Никонов В.В. - Харьковская медицинская академия последипломного образования; Мищенко В.Н., Здесенко И.В. - ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков; Колесников А.Н. - Коммунальное медицинское учреждение «Рудничная больница», г. Макеевка

Рубрики: Неврология

Разделы: Клинические исследования

Резюме

Цель: изучить эффективность препарата Нейроксон® в лечении больных с острым ишемическим инсультом, провести анализ эффективности препаратов Нейроксон® и Цераксон, выявить возможные побочные эффекты. Материалы и методы. В исследовании приняли участие 80 больных в остром периоде ишемического инсульта. Пациенты были разделены на основную (Нейроксон®) и контрольную (Цераксон) группы.

Результаты. Пациенты основной и контрольной групп статистически не различались. В ходе анализа установлено, что лечение было эффективно в обеих группах. Побочные эффекты в ходе лечения препаратом Нейроксон® не выявлены.

Выводы. Доказана терапевтическая эквивалентность Нейроксона® и Цераксона в отношении эффективности и безопасности.

Мета: вивчити ефективність препарату Нейроксон® у лікуванні хворих із гострим ішемічним інсультом, провести аналіз ефективності препаратів Нейроксон® і Цераксон, виявити можливі побічні дії.

Матеріали й методи. У дослідженні взяли участь 80 хворих у гострому періоді ішемічного інсульту. Пацієнти були розподілені на основну (Нейроксон®) і контрольну (Цераксон) групи.

Результати. Пацієнти основної й контрольної груп статистично не відрізнялись. Під час аналізу встановлено, що лікування було ефективним в обох групах. Побічних ефектів під час лікування препаратом Нейроксон® не виявлено.

Висновки. Доведена терапевтична еквівалентність Нейроксону® й Цераксону щодо ефективності й безпечності.

Objective: to study the efficacy of Neuroxon® in the treatment of patients with acute ischemic stroke, to carry out an analysis of the efficacy of Neuroxon® and Ceraxon, to identify possible side effects.

Materials and Methods. The study involved 80 patients with acute ischemic stroke. Patients were divided into study (Neuroxon®) and control (Ceraxon) groups.

Results. The patients from the study and control groups were not statistically different. The analysis determined that the treatment was effective in both groups. We hadn't detected any side effect during treatment with Neuroxon®.

Conclusions. Therapeutic equivalence of Neuroxon® and Ceraxon in terms of efficacy and safety was proved.

Ключевые слова

ишемический инсульт, Нейроксон®.

ішемічний інсульт, Нейроксон®.

ischemic stroke, Neuroxon®.



Мозговые инсульты (МИ) в настоящее время являются одной из основных причин смертности и инвалидизации населения планеты. Ежегодно в мире около 16 млн больных впервые заболевают МИ, а

около 7 млн человек умирают в результате него. Инсульт является второй, а в некоторых странах — третьей по частоте причиной смертности населения и одной из основных причин инвалидизации взрослого населения [1–3].

В Украине проблема МИ также актуальна. Ежегодно от 100 до 120 тыс. жителей страны заболевают МИ. В 2012 году МИ поразил 111 615 жителей Украины, что составляет 297,8 случая на 100 тыс. населения (в среднем показатель заболеваемости в странах Европы — 200 случаев на 100 тыс. населения). 35,5 % всех МИ в Украине произошли у людей трудоспособного возраста [4].

МИ — это и одна из главных причин инвалидизации взрослого населения. Восстановление прежней работоспособности после МИ у большинства людей проблематично. Только 10–20 % возвращаются к труду, из них около 8 % сохраняют свою профессиональную пригодность после инсульта. От 20 до 43 % нуждаются в постороннем уходе, в 33–48 % случаев наблюдаются явления гемипареза, 18–27 % имеют речевые нарушения, а у 25 % к концу первого года развивается деменция [1, 3].

Таким образом, инсульт является огромным бременем для системы здравоохранения в глобальном масштабе из-за своего разрушительного инвалидирующего потенциала. В структуре МИ ишемические нарушения мозгового кровообращения занимают лидирующее положение, так как встречаются значительно чаще, чем геморрагические. При этом, несмотря на многочисленные исследования, проводимые в течение десятилетий, успехи, достигнутые в лечении ишемического инсульта, весьма незначительны. На сегодня доказано 4 эффективных лечебных вмешательства в остром периоде ишемического инсульта: внутривенный тромболитис, пероральный прием ацетилсалициловой кислоты, оказание пациентам комплексной помощи в специализированных инсультных отделениях, декомпрессионная гемикраниэктомия у больных с синдромом злокачественного инсульта в бассейне средней мозговой артерии [5–7]. К сожалению, наиболее эффективные методы лечения (тромболитис, гемикраниэктомия) применимы лишь у небольшой части пациентов. Большая потребность в методах лечения острого ишемического инсульта остается неудовлетворенной. За последние несколько десятилетий было проведено большое количество экспериментальных исследований по эффективности нейропротекторов в лечении острой церебральной ишемии. Однако ни один из потенциально возможных нейропротекторов не показал ожидаемых результатов в клинической практике. Объяснениями этих дорого стоивших неудач являются отсроченное начало лечения, недостаточные дозировки при монотерапии у людей, неудачный выбор мер исхода в экспериментальных исследованиях на животных [8].

Поэтому в рекомендациях по ведению больных с острым ишемическим инсультом, принятых как в странах Европы, так и в Америке, да и в Украине, терапия нейропротекторами как обязательная составляющая интенсивной терапии инсульта отсутствует.

«Нейропротекция» — понятие собирательное. Нейропротекторов как фармакологической группы с единым механизмом действия (как это принято обозначать в классической фармакологии) не существует. Однако это название прочно вошло в практику клиницистов [9].

Вместе с тем выделено 2 нейропротектора с мультимодальным действием (церебролизин, цитиколин), которые оказывают положительное воздействие на восстановление некоторых нарушенных неврологических функций [9, 10].

Механизм действия цитиколина заключается в стимуляции биосинтеза структурных фосфолипидов в мембране нейронов, что способствует улучшению функций мембран, в том числе функционированию ионообменных насосов и нейрорецепторов. Благодаря стабилизирующему действию на мембрану цитиколин обладает противоотечными свойствами и поэтому уменьшает отек мозга. Результаты исследований показали, что цитиколин ингибирует действие некоторых фосфолипаз, препятствует избыточному образованию свободных радикалов, предотвращает повреждение мембранных систем и обеспечивает сохранение защитной антиоксидантной системы. Цитиколин уменьшает объем поврежденной ткани, предотвращая гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза, и улучшает холинергическую передачу [11].

С 1980 по 2001 год проведено 12 крупных клинических исследований препарата при ишемическом инсульте, из них 9 — в Европе и Японии и 3 — в США. Следует отметить, что в США и Японии использовался внутривенный путь введения, тогда как в Европе — прием *per os*, что могло вызвать различия в скорости поступления препарата в нервную систему [12–21].

С 1982 по 1985 г. в Японии проведено многоцентровое двойное слепое исследование с назначением цитиколина в первые 14 дней после ОНМК, включившее 272 пациента с легкими и умеренными нарушениями сознания. Препарат назначался внутривенно капельно на физиологическом растворе или 5% глюкозе по 1000 мг/день на протяжении 14 дней. Состояние сознания больных опытной группы, оцененное по японской шкале ком, на 7-й и 14-й день лечения было существенно лучшим, чем в группе плацебо. Общее улучшение состояния в группе цитиколина на 7-й и 14-й день, а также число выживших через 18 месяцев также было большим. Так, на 14-й день общее улучшение отмечено у 54 % пациентов в группе цитиколина и 29 % в группе плацебо.

Целью проведенного в Корее исследования на пациентах с острым ишемическим инсультом (4191) была оценка эффективности и безопасности перорального назначения цитиколина. Цитиколин

назначали перорально (500–4000 мг/сут) в течение первых 24 часов от момента появления симптомов инсульта 3736 пациентам (группа раннего лечения) и спустя 24 часа от начала инсульта 455 пациентам (группа отсроченного лечения) курсом не менее 6 недель. Через 6 недель лечения произошло улучшение по всем показателям, таким как оценка по сокращенному варианту шкалы NIH, индекс Бартель и оценка по модифицированной шкале Рэнкина. Безопасность цитиколина была отличной.

J.L. Saver опубликовал метаанализ исследований, включающих результаты 10 испытаний цитиколина при лечении ишемического и геморрагического инсультов. Цель этого метаанализа заключалась в оценке положительного терапевтического влияния цитиколина. У 2279 пациентов, включенных в исследования, назначение цитиколина по сравнению с плацебо было ассоциировано с существенным снижением частоты развития летального исхода или потери трудоспособности в течение длительного периода последующих наблюдений. Анализ безопасности во всех испытаниях, содержащих данные об уровне летальности по окончании периода наблюдений, продемонстрировал отсутствие побочных эффектов цитиколина [22].

Многоцентровое рандомизированное исследование ICTUS, проведенное в 50 центрах Испании, Португалии и Германии, продемонстрировало незначительную эффективность цитиколина у определенной группы больных с ишемическим инсультом.

Представляет интерес влияние цитиколина на когнитивные функции у инсультных больных. Сосредоточив внимание на репаративных эффектах цитиколина, В. Ovbigele и соавт. представили результаты клинического исследования по оценке безопасности и эффективности цитиколина в отношении сохранения когнитивных функций после инсульта [23]. Авторы включили в исследование 347 пациентов с впервые развившимся инсультом, у которых оценку когнитивных функций проводили с помощью полного набора нейропсихологических тестов через 6 недель (± 3 дня) и 6 месяцев (± 7 дней) после учетного события. Все пациенты получали цитиколин (2 г/сут) в течение 6 недель, а затем были рандомизированы в группы продолжения лечения цитиколином (1 г/сут) до 6 месяцев или прекращения лечения цитиколином. Снижение когнитивных способностей по каждому домену оценивали с использованием модели логистической регрессии. Через 6 месяцев у пациентов, не получавших цитиколин, зарегистрировали более значительные когнитивные нарушения в сфере внимания, исполнительных функций и ориентации во времени. Авторы пришли к выводу, что лечение цитиколином в течение 6 месяцев после впервые развившегося ишемического инсульта является безопасным и эффективным в отношении улучшения когнитивных функций.

Таким образом, цитиколин способствует более быстрой функциональной реабилитации пациентов при острых нарушениях мозгового кровообращения, уменьшая ишемическое повреждение тканей мозга, что подтверждается и результатами рентгенологических исследований. Цитиколин способствует повышению уровня мозговой деятельности, снижает уровень амнезии, улучшает состояние при когнитивных, сенситивных и моторных расстройствах, которые наблюдаются при ишемии мозга.

Следует отметить, что эффекты цитиколина являются дозозависимыми. Так, при назначении цитиколина в более высоких дозах регистрировали больший прогресс неврологических симптомов к окончанию острого периода инсульта и достоверное улучшение функционального восстановления и навыков самообслуживания больных в отдаленный период инсульта.

Несмотря на проведенные немногочисленные исследования, которые продемонстрировали эффективность и безопасность препарата в остром периоде инсульта, требуется проведение испытаний, которые могли бы достоверно доказать эффективность цитиколина. Уже несколько лет в Украине используется оригинальный препарат цитиколина Цераксон. На фармацевтическом рынке Украины стали появляться генерические препараты цитиколина.

Представляло интерес изучение эффективности, безопасности и терапевтической эквивалентности препаратов Нейроксон®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, производства ПАО «Киевмедпрепарат», Украина, и Цераксон, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, производства фирмы Ferrer Internacional, Испания, в лечении больных с острым ишемическим инсультом. Для этого было проведено открытое мультицентровое сравнительное рандомизированное параллельное исследование.

В исследовании участвовали 3 центра: ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины», кафедра медицины неотложных состояний, медицины катастроф и военной медицины Харьковской медицинской академии последипломного образования, коммунальное медицинское учреждение «Клиническая Рудничная больница», отделение анестезиологии и интенсивной терапии (г. Макеевка).

Данное клиническое испытание было проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, ICH GCP и законами Украины. Настоящее исследование было начато после одобрения протокола клинического исследования локальными комиссиями по вопросам этики при каждом из мест проведения исследования [24–28]. Пациенты, являющиеся потенциальными участниками исследования, были проинформированы о характере клинического исследования, исследуемом препарате, а также о возможном риске и неудобствах, связанных с приемом лекарственного средства и процедурами исследования. Каждому пациенту была предоставлена

письменная информация о проводимом исследовании, содержащаяся в «Информации для пациента (родственника пациента)». Все больные (уполномоченные законные представители), включаемые в исследование, дали письменное согласие на участие в испытании. Форма письменного согласия пациента (родственника пациента) прилагалась к утвержденному протоколу клинического исследования.

В случае невозможности получения информированного согласия от пациента вследствие тяжести его состояния письменная информация о проводимом исследовании, содержащаяся в «Информации для пациента (родственника пациента)», предоставлялась законному представителю, а в случае его отсутствия — дееспособному близкому родственнику пациента.

Задачи исследования:

- изучить эффективность препарата Нейроксон® в лечении больных с острым ишемическим инсультом;
- провести сравнительный анализ эффективности препаратов Нейроксон® и Цераксон у обследованных больных;
- выявить и проанализировать возможные побочные эффекты исследуемых препаратов.

Для достижения поставленной цели и решения задач исследования был обследован и пролечен 81 больной в остром периоде ишемического инсульта. Закончили исследование 80 пациентов. Все пациенты были разделены на 2 группы: основную и контрольную. Распределение больных по полу представлено в табл. 1.

Таблица 1. Распределение пациентов по полу

| Пол | Основная группа | | Контрольная группа | | Р-значение |
|---------|-----------------|-----|--------------------|-----|------------|
| | п | % | п | % | |
| Мужской | 20 | 50 | 18 | 45 | 0,823 |
| Женский | 20 | 50 | 22 | 55 | |
| Всего | 40 | 100 | 40 | 100 | |

Возраст включенных в исследование пациентов колебался от 42 до 70 лет. Средний возраст больных основной группы составил 60,23 года, контрольной группы — 59,55 года. Таким образом, больные основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту и полу.

Критериями включения в данное исследование были:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет;
- диагноз — острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу (ишемический инсульт) в каротидном и/или вертебробазиллярном бассейне;
- применение цитиколина любого производителя начиная с первых 36 часов и на протяжении последующих 4 суток со времени развития ишемического инсульта в дозе от 1000 до 2000 мг в сутки (в зависимости от тяжести состояния);
- оценка по шкале комы Глазго — от 8 до 15 баллов включительно;
- оценка по шкале NIHSS — от 3 до 12 баллов включительно;
- негативный тест на беременность у женщин с детородным потенциалом (не стерилизованных хирургически и не находящихся в постменопаузе более 2 лет);
- для женщин с детородным потенциалом — согласие использовать адекватные методы контрацепции (например, двойную барьерную контрацепцию, или внутриматочные устройства, или комбинированные оральные контрацептивы) на протяжении всего исследования;
- подписание больным и/или его законным представителем формы информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения в данное исследование:

- большие размеры очага ишемического инсульта (смещение срединных структур головного мозга на 7 мм и более, размер очага некроза более 50 % от зоны васкуляризации передней, средней или задней мозговой артерии, компрессия ствола мозга);
- оценка по шкале комы Глазго — 7 и менее баллов;
- оценка по шкале NIHSS — 13 и более баллов;

- наличие результатов КТ или МРТ головного мозга, противоречащих основному клиническому диагнозу (наличие геморрагического очага, новообразований, травматических поражений);
- дисфагия или другое состояние, не позволяющее перорально самостоятельно принимать цитиколин в форме таблеток;
- наличие других факторов, обеспечивающих неблагоприятный прогноз заболевания в течение следующей недели;
- проведенная в течение последнего месяца или планируемая тромболитическая терапия;
- планируемое нейрохирургическое вмешательство;
- внутричерепное кровоизлияние;
- невозможность определения времени возникновения инсульта;
- повышение температуры тела выше 38 °С;
- стрессовое повышение уровня глюкозы крови более 15 ммоль/л;
- наличие декомпенсированных сопутствующих заболеваний или прием лекарств, которые, по мнению исследователя, могут повлиять на ход и результаты исследования;
- лекарственная аллергия или непереносимость любого из компонентов вводимых препаратов;
- участие в другом клиническом исследовании за последние 6 месяцев;
- беременность, лактация.

Как было указано выше, все пациенты были разделены на 2 группы: основную и контрольную.

Пациентам основной группы был назначен исследуемый препарат Нейроксон®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 500 мг, производства ПАО «Киевмедпрепарат» (Украина). На протяжении 35 дней исследования препарат принимался перорально по 1 таблетке (500 мг цитиколина) 3 раза в день. Больной и его родственники или законные представители детально инструктировались лечащим врачом о способе приема препарата и принимаемых дозах.

Пациентам контрольной группы назначали референтный препарат Цераксон, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 500 мг, производства фирмы Ferrer Internacional (Испания) по аналогичной схеме.

Лечение всех включенных в исследование пациентов проводилось на фоне стандартной базисной терапии согласно Унифицированному клиническому протоколу оказания медицинской помощи больным с ишемическим инсультом, утвержденному Приказом МЗ Украины № 602 от 03.08.2012 г.

В работе были использованы следующие методы обследования:

1. Клинико-неврологическое обследование больных с использованием клинических шкал комы Глазго, Национального института здоровья США (NIHSS), Рэнкина.
2. Лабораторные исследования (развернутый общий анализ крови; общий анализ мочи; биохимический анализ крови).
3. Статистические методы исследования.

При оценке необходимого размера выборки было учтено, что данное исследование спланировано для доказательства эквивалентности двух препаратов, а заключение об эквивалентности препаратов, согласно требованиям регуляторных органов, базируется на подходе, основанном на доверительных интервалах. Суть этого подхода состоит в том, что оцениваются различия между долями положительных исходов в группах для каждой из главных переменных, в данном случае — между долями пациентов с позитивной динамикой (категория «терапия эффективна»).

Эффективность лечения оценивалась по следующим показателям:

- уменьшение выраженности неврологического дефицита на 1 балл и более по шкале NIHSS на 35-й день исследования по сравнению с 1-м днем;
- оценка состояния сознания по шкале комы Глазго и ее изменение;
- оценка степени инвалидизации по шкале Рэнкина и ее изменение;
- выраженность субъективных жалоб (головная боль, системное головокружение, несистемное головокружение, тошнота и/или рвота, несостоятельность движений, нарушение речи, шаткость при ходьбе, снижение памяти) и ее изменение. Выраженность указанных субъективных жалоб оценивалась

при помощи визуальной аналоговой шкалы: 0 — жалоба отсутствует, 1 — слабо выражена, 2 — умеренно выражена, 3 — резко выражена.

Оценка безопасности проводилась на основании жалоб пациентов, данных измерений жизненно важных показателей, данных о побочных реакциях, данных лабораторных исследований крови и мочи.

Дизайн данного исследования предусматривал проведение 5 визитов — скринингового, на 1, 10 (± 3), 20 (± 3) и 35-й (± 3) дни исследования. Третий (10-й день) и четвертый (20-й день) визиты являлись вспомогательными и были необходимы для регистрации нежелательных явлений, контроля приема и выдачи исследуемого препарата. Пятый визит являлся заключительным. Общая продолжительность исследования для пациента составляла не более 35 ± 3 суток.

Результаты исследования

На этапе скрининга состояние пациентов оценивалось по шкале NIHSS, шкале инвалидизации Рэнкина и шкале комы Глазго. Результаты анализа пациентов по оценкам, полученным при помощи вышеуказанных шкал, на момент включения в исследование методами описательной статистики приведены в табл. 2.

Таблица 2. Тяжесть состояния пациентов по шкалам NIHSS, комы Глазго, инвалидизации по шкале Рэнкина в основной и контрольной группах

| Переменная | Группа | N | Среднее арифметическое | Медиана | СО | Минимум | Максимум |
|---------------------------------------|-------------|----|------------------------|---------|------|---------|----------|
| Оценки по шкале NIHSS | Основная | 40 | 7,40 | 7 | 2,32 | 3 | 12 |
| | Контрольная | 40 | 7,25 | 7,5 | 2,22 | 3 | 11 |
| Оценки по шкале комы Глазго | Основная | 40 | 14,68 | 15 | 0,66 | 12 | 15 |
| | Контрольная | 40 | 14,70 | 15 | 0,65 | 13 | 15 |
| Оценки по шкале инвалидизации Рэнкина | Основная | 40 | 3,00 | 3 | 0,72 | 2 | 4 |
| | Контрольная | 40 | 2,90 | 3 | 0,98 | 1 | 5 |

Таким образом, можно сделать вывод, что на момент начала исследования пациенты как основной, так и контрольной группы по тяжести и степени функциональной независимости статистически значимо не различались.

Нами был проведен анализ жалоб больных. Ежедневно начиная с 1-го дня у пациентов оценивалась выраженность следующих субъективных жалоб: головная боль; головокружение системное; головокружение несистемное; тошнота, рвота; слабость и онемение в конечностях; несостоятельность движений; парез лицевой мускулатуры; нарушение речи; шаткость при ходьбе; снижение памяти; общая слабость.

Результаты анализа однородности групп по выраженности субъективных жалоб методами описательной статистики приведены в табл. 3.

Таким образом, по выраженности всех анализируемых жалоб в начале исследования группы статистически значимо не различались.

Для верификации диагноза на этапе скрининга проводилась компьютерная или магнито-резонансная томография головного мозга. У 31 (38,75 %) пациента обеих групп была выполнена компьютерная томография (КТ), а у 49 (61,25 %) — магнито-резонансная томография (МРТ) головного мозга. У всех больных, включенных в исследование, визуализировались очаги измененной плотности, свидетельствующие о наличии острой ишемии мозга.

Таблица 3. Субъективные проявления заболевания (анализ однородности групп по выраженности жалоб пациентов) в основной и контрольной группах

| Жалоба пациента | Группа | N | Среднее арифметич. | Медиана | СО | Минимум | Максимум |
|----------------------------|-------------|----|--------------------|---------|------|---------|----------|
| Головная боль | Основная | 40 | 1,63 | 2 | 1,25 | 0 | 3 |
| | Контрольная | 40 | 1,88 | 2 | 1,18 | 0 | 3 |
| Головокружение системное | Основная | 40 | 1,63 | 2 | 1,21 | 0 | 3 |
| | Контрольная | 40 | 1,45 | 2 | 1,18 | 0 | 3 |
| Головокружение несистемное | Основная | 40 | 0,55 | 0 | 1,01 | 0 | 3 |
| | Контрольная | 40 | 0,90 | 0 | 1,24 | 0 | 3 |
| Тошнота, рвота | Основная | 40 | 0,65 | 0 | 0,92 | 0 | 3 |
| | Контрольная | 40 | 0,83 | 0 | 0,98 | 0 | 3 |
| Несостоятельность движений | Основная | 40 | 1,43 | 2 | 1,13 | 0 | 3 |
| | Контрольная | 40 | 1,60 | 2 | 1,08 | 0 | 3 |
| Нарушение речи | Основная | 40 | 0,93 | 1 | 0,89 | 0 | 3 |
| | Контрольная | 40 | 1,00 | 1 | 0,99 | 0 | 3 |
| Шаткость при ходьбе | Основная | 40 | 1,73 | 2 | 1,13 | 0 | 3 |
| | Контрольная | 40 | 2,08 | 2 | 0,89 | 0 | 3 |
| Снижение памяти | Основная | 40 | 1,08 | 0 | 1,21 | 0 | 3 |
| | Контрольная | 40 | 1,28 | 2 | 1,11 | 0 | 3 |
| Слабость в конечностях | Основная | 40 | 0,20 | 0 | 0,61 | 0 | 3 |
| | Контрольная | 40 | 0,15 | 0 | 0,53 | 0 | 2 |
| Онемение конечностей | Основная | 40 | 0,13 | 0 | 0,52 | 0 | 3 |
| | Контрольная | 40 | 0,18 | 0 | 0,55 | 0 | 2 |

Таблица 4. Локализация ишемического инсульта в основной и контрольной группах

| Область поражения (клинически) | Основная группа | | Контрольная группа | | P-значение* |
|--------------------------------|-----------------|------|--------------------|-----|-------------|
| | n | % | n | % | |
| Каротидный бассейн | 19 | 47,5 | 26 | 65 | 0,176 |
| Вертебробазилярный бассейн | 21 | 52,5 | 14 | 35 | |
| Всего | 40 | 100 | 40 | 100 | |

Примечание: * – вычислено при помощи критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса.

Локализация ишемического инсульта в основной и контрольной группах представлена в табл. 4.

В табл. 5 представлено распределение обследуемых нами пациентов в зависимости от механизма развития ишемического инсульта.

На основании данных табл. 4, 5 можно констатировать, что группы по локализации поражения и механизму развития ишемического инсульта были однородными.

Таблица 5. Распределение больных основной и контрольной групп в зависимости от механизма развития ишемического инсульта

| Характер ОНМК (клинически) | Основная группа | | Контрольная группа | | P-значение* |
|----------------------------|-----------------|------|--------------------|------|-------------|
| | n | % | n | % | |
| Атеротромботический | 10 | 25 | 11 | 27,5 | 0,875 |
| Кардиоэмболический | 3 | 7,5 | 4 | 10 | |
| Криптогенный | 27 | 67,5 | 25 | 62,5 | |
| Всего | 40 | 100 | 40 | 100 | |

Примечание: * – вычислено при помощи критерия хи-квадрат Пирсона.

Согласно результатам клинического обследования больных по шкале NIHSS, к концу лечения средний балл в основной и контрольной группах изменился в среднем на 2, причем эти изменения были статистически значимыми со второго визита.

На рис. 1 представлена динамика оценок по шкале NIHSS в основной и контрольной группах.

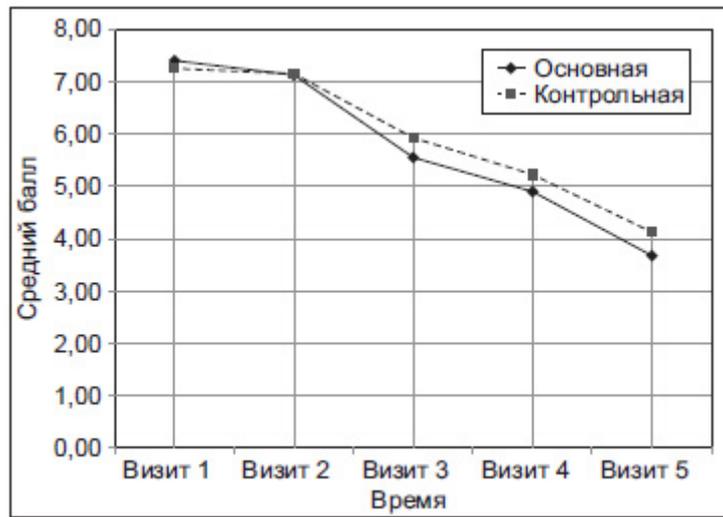


Рисунок 1. Динамика оценок по шкале NIHSS

Анализ средних значений показателей по шкале комы Глазго представлен на рис. 2.

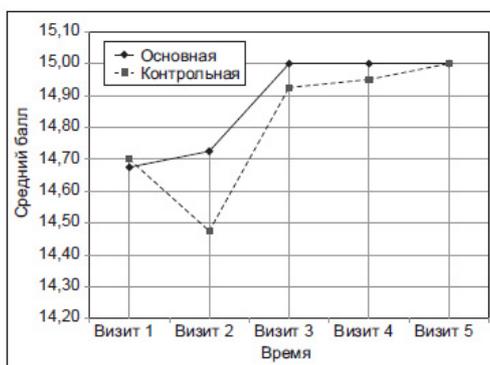


Рисунок 2. Динамика оценок по шкале комы Глазго

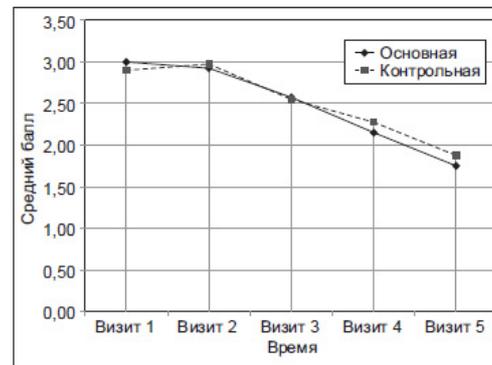


Рисунок 3. Динамика оценок по шкале инвалидизации Рэнкина

Нами был проведен анализ степени функциональной состоятельности по шкале инвалидизации Рэнкина в процессе лечения (рис. 3).

Таким образом, вышеприведенные статистические данные свидетельствуют об эффективности лечения в каждой из групп. Это говорит о терапевтической эквивалентности исследуемого препарата по сравнению с референтным.

В результате проведенного 35-дневного курса лечения наблюдалось уменьшение выраженности субъективных жалоб пациентов как в основной, так и в контрольной группе. Так, снижение степени выраженности головной боли, системного головокружения, шаткости при ходьбе, общей слабости наблюдалось уже с 3-го визита, а нарушения речи, слабости в конечностях — к 5-му визиту наблюдения.

Одной из задач исследования была оценка безопасности и переносимости препарата Нейроксон®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, производства ПАО «Киевмедпрепарат», Украина. Переносимость лекарственного средства оценивалась на основании жалоб пациента и объективных данных, полученных исследователем в процессе лечения. Учитывалась динамика лабораторных показателей, а также частота возникновения и характер побочных реакций. Наблюдение за пациентами показало хорошую переносимость данного лекарственного препарата.

Также не было выявлено отрицательного влияния применяемого лекарственного препарата в основной группе на показатели общего анализа крови, мочи, биохимические показатели крови, показатели гемодинамики, частоты дыхания и температуры тела. Это свидетельствует о безопасности таблетированной формы препарата Нейроксон®.

Выводы

1. В результате проведенного исследования была продемонстрирована эффективность цитиколина в лечении ишемического инсульта как в основной (терапия с использованием Нейроксона®), так и в контрольной (терапия с использованием Цераксона) группе.
2. Данное исследование показало терапевтическую эквивалентность в отношении эффективности и безопасности препарата Нейроксон®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, производства ПАО «Киевмедпрепарат», Украина, препарату Цераксон, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, производства фирмы Ferrer Internacional, Испания, при лечении ишемического инсульта.

3. Препарат Нейроксон®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, производства ПАО «Киевмедпрепарат», Украина, показал хорошую переносимость в лечении больных с ишемическим инсультом.

Список литературы

1. Phipps M.S., Desai R.A. et al. Epidemiology and outcomes of fever burden among patients with acute ischemic stroke // *Stroke*. — 2011. — 42. — 3357–3362.
2. Kim A.S., Johnston S.C. Global variation in the relative burden of stroke and ischemic heart disease // *Circulation*. — 2011. — 124. — 314–323.
3. Grimaud O., Bejot Y. et al. Incidence of stroke and socioeconomic neighborhood characteristics: on ecological analysis of Dijon stroke registry // *Stroke*. — 2011. — 42. — 1201–1206.
4. Хобзей М.К., Зінченко О.М., Голубчиков М.В., Міщенко Т.С. Стан неврологічної служби в Україні у 2012 році. — Харків, 2013. — 29 с.
5. David W. Howells, Emily S. Sena, Victoria O'Collins, Malcolm R. Macleod. Повышение продуктивности разработки лекарств для лечения инсульта // *J. of Stroke*. — 2012. — Т. 3, вып. 3. — С. 15–22.
6. Ashfaq Shuaib, Ken Butcher et al. Коллатеральный кровоток при остром ишемическом инсульте: возможная терапевтическая мишень // *Lancet Neurology*. — 2012. — № 9(42). — С. 7–22.
7. Geoffrey A. Donnan. Диагностика инсульта и визуализация: симбиотическое партнерство // *J. of Stroke*. — 2010. — Т. 1, вып. 3. — С. 9.
8. Braun J.S. Изменение стратегии лечения инсульта: как добиться нейропротекции // *J. of Stroke*. — Киев, 2010. — Т. 1, вып. 2. — С. 15.
9. Афанасьев В.В., Румянцева С.А. Церебролизин. Особенности клинического применения // *Атмосфера. Нервные болезни*. — 2010. — № 3. — С. 13–16.
10. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Citicoline mechanisms and clinical efficacy in cerebral ischemia // *J. Neurosci Res*. — 2002 Oct. 15. — Vol. 70, № 2. — P. 133–9.
11. Guideline on the choice of the non-inferiority margin. London: Committee For Proprietary Medicinal Products, 2005 (Accessed July 27, 2005 at <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/215899en.pdf>).
12. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, с поправками от 20.03.2008.
13. Clark W.M. Efficacy of citicoline as an acute stroke treatment // *Expert Opin. Pharmacother*. — 2009. — Vol. 10, № 5. — P. 839–46.
14. Clark W.M., Warach S.J., Pettigrew L.C., Gammans R.E., Sabounjian L.A. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Citicoline Stroke Study Group // *Neurology*. — 1997 Sep. — Vol. 49, № 3. — P. 671–8.
15. Tazaki Y., Sakai F., Otomo E., Kutsuzawa T., Kameyama M., Omae T., Fujishima M. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study // *Stroke*. — 1988. — Vol. 19. — P. 211–216.
16. Point to consider on switching between superiority and non-inferiority. — London: Committee for Proprietary Medicinal Products, 2000 (Accessed July 27, 2000 at <http://www.tga.gov.au/docs/pdf/euguide/ewp/048299En.pdf>).
17. Clark W.M., Williams B.J., Selzer K.A., Zweifler R.M., Sabounjian L.A., Gammans R.E. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke // *Stroke*. — 1999. — 30. — 2592–2597.
18. Clark W.M., Wechsler L.R., Sabounjian L.A., Schwiderski U.E., Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients // *Neurology*. — 2001. — 57. — 1595–1602.
19. Warach S., Pettigrew L.C., Dashe J.F., Pullicino P., Lefkowitz D.M., Sabounjian L., Harnett K., Schwiderski U., Gammans R. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Citicoline 010 Investigators // *Ann. Neurol*. — 2000. — 48. — 713–722.
20. Secades J.J., Lorenzo J.L. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2006 update // *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol*. — 2006. — 28(Suppl. B). — 1–56.
21. Divalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J., Secades J.J., Mercadal J., Lopez S., Cobo E., Warach S., Sherman D., Clark W.M., Lozano R. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials // *Stroke*. — 2002. — 33. — 2850–2857.
22. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available for neuroprotection and neurorepair // *Rev. Neurol. Dis*. — 2008. — 5. — 167–177.
23. Ovbiagele B. et al. Potential role of neuroprotective agents in the treatment of patients with acute ischemic stroke // *Curr. Treat. Options Neurol*. — 2003. — 5. — 367–375.

24. Chow S.C., Shao J., Wang H. Sample Size Calculations in Clinical Research. — London: Taylor&Francis, 2003. — 358 p.; Jones B. et al. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods // BMJ. — 1996 July 6. — 313. — 36–39.
 25. Conover W.J., Iman R.L. Rank transformations as a bridge between parametric and nonparametric statistics // American Statistician. — 1981. — 35. — 124–129.
 26. Conover W.J., Iman R.L. Analysis of covariance using the rank transformation // Biometrics. — 1982. — 38. — 715–724.
 27. Методичні рекомендації з клінічних випробувань лікарських засобів в Україні. — К.: Авіценна, 2001. — 724 с.
 28. Настанова СТ-Н МОЗУ 42–7.0: 2008. Лікарські засоби. Належна клінічна практика. — К., 2009. — 48 с.
-