ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ПЛАЦЕБО. ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА БОЛЮСЫ ХУАТО В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Российский Государственный Медицинский Университет
Факультет усовершенствования врачей

ОТЧЕТ О КЛИНИЧЕСКОМ ИСПЫТАНИИ ПО ПРОТОКОЛУ "ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ПЛАЦЕБО КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТА "БОЛЮСЫ ХУАТО" В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА"

Кафедра неврологии
Заведующий кафедрой
Доктор медицинских наук
профессор А.И. Федин

Введение

- **Название исследования**
- **Цели исследования**
- **Описание исследования**
- **Материалы и методы исследования**
- **Методы исследования**

Цереброваскулярные заболевания и наиболее тяжелые их формы — острые нарушения мозгового кровообращения — являются важнейшей медико-социальной проблемой, наносящей колоссальный урон здоровью нации.
Сосудистые заболевания головного мозга вышли в России на второе место (после сердечно-сосудистых заболеваний) среди всех причин смерти населения. Расчеты, основанные на данных регистров, показывают, что в России ежегодно происходит более 400 тысяч инсультов, летальность при которых достигает 35%.
Показатели смертности в стране от сосудистых заболеваний мозга остаются одними из самых высоких в мире, имеется тенденция даже к некоторому их росту.
Следует также иметь в виду, что данные официальной статистики не дают удовлетворительной информации даже о смертности от инсультов, поскольку предусматривают получение суммарного показателя смертности от цереброваскулярных заболеваний. Специально организованные Регистры инсульта являются единственным источником современной информации о заболеваемости им, смертности, летальности, частоте рецидивов этого заболевания, его социальных последствиях.
Хотя 2/3 инсультов происходят у людей старше 60 лет, острые нарушения мозгового кровообращения представляют существенную проблему и для лиц трудоспособного возраста. В настоящее время в восстановительном лечении больных, перенесших инсульт, используются различные группы фармакологических препаратов. Исходя из патогенетической важности нарушений обмена в мозговой ткани при инсультах, в последние годы целесообразно считается назначение больным, перенесшим нарушения мозгового кровообращения, не только препаратов, влияющих на гемодинамические показатели, но и средств, действующих преимущественно на мозговой метаболизм (нейрометаболических церебропотекторов). В этих целях наиболее часто применяют ноотропные препараты — вещества, которые оказывают специфическое позитивное влияние на высшие интегративные функции мозга за счет прямого воздействия на метаболизм нейронов, а также повышают устойчивость нервной системы к повреждающим факторам.
"Болюсы Хуато" являются комплексным препаратом традиционной китайской медицины, созданным на основе лекарственных растений и применяющимся в течении многих лет для лечения заболеваний головного мозга сосудистого генеза. Однако, не смотря на большую известность данного лекарственного средства в качестве ноотропа число исследований по выявлению его эффективности и переносимости у больных в восстановительном периоде ишемического инсульта крайне невелико, что и явилось поводом к проведению настоящей работы.

Название исследования

Двойное слепое, плацебо контролируемое исследование эффективности и переносимости препарата "Болюсы Хуато" у пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта.

Цели исследования

1 Оценить влияние исследуемого препарата на динамику неврологических синдромов, выявляемых при объективном неврологическом исследовании с использованием адаптированной количественной неврологической шкалы А.И. Федина.
2
3 Оценить влияние исследуемого препарата на когнитивные функции с помощью нейропсихологических тестов.
4
5 Выявить динамику показателей УЗДГ на фоне проводимой терапии.
6
7 Изучить влияние исследуемого препарата на динамику показателей электроэнцефалографии.
8
9 Оценить состояние гемодинамики и показателей липидного спектра при применении данного препарата.
10
11 Изучить эффективность и переносимость препарата "Болюсы Хуато" у больных в восстановительном периоде ишемического инсульта.

Описание исследования

Исследование проводилось на базе кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета. В исследование были включены амбулаторные пациенты в восстановительном периоде ишемического инсульта. Этические процедуры исследования соответствовали юридическим и этическим нормам, предусмотренным Декларацией Хельсинки и принципами Хорошей Клинической практики (GSP).
До включения в исследование пациенту предоставлялась письменная информация о том, что он приглашен участвовать в исследовании эффективности и переносимости препарата "Болюсы Хуато", об ожидаемых результатах исследования и возможных побочных эффектах, а также о возможности другого лечения и праве пациента по любой причине в любое время прекратить свое участие в исследовании. После предоставления письменной информации, исследователь отвечал на все возникающие вопросы. Согласие пациента оформлялось письменно по установленной формулировке.
Критериями включения в исследование являлись:
- возраст до 70 лет;
- наличие информированного согласия;
- инсульт, подтвержденный КТ или МРТ исследованием;
- давность инсульта менее 1 года;
- отсутствие в анамнезе предшествующих инсультов;
- отсутствие сахарного диабета.

В критерии исключения входили:
- беременность или период лактации;
- клинически значимые заболевания внутренних органов (недостаточность
- кровообращения, почечная или печеночная недостаточность);
- психические заболевания;
- онкологические заболевания;
- эпилепсия.

После подписания информированного согласия, пациент приглашался на **Основной визит**.
Во время Основного визита проводились следующие обследования:
- уточнение соответствия критериям включения-исключения;
- уточнение перенесенных и сопутствующих заболеваний;
- соматическое и неврологическое обследование;
- оценка гемодинамических показателей;
- нейропсихологическое тестирование;
- регистрация ЭКГ;
- проведение компьютерной элетроэнцефалографии;
- проведение интракраниальной допплерографии;
- лабораторное исследование.

Начиная со следующего дня после исходного визита, пациент принимал "Болюсы Хуато" по 4 дозирующие ложечки (48 болюсов) 2 раза в день, утром и днем через 30 минут после еды,

с перерывом на один день через каждые 10 дней лечения. При возникновении нежелательных явлений доза препарата по решению ответственного врача могла быть уменьшена или в лечении делался перерыв. Во время всего исследования врач, ответственный за проведение исследования, был доступен для пациента по телефону для ответа на любые дополнительные вопросы или для информации о возникновении нежелательных явлений. При необходимости врач приглашал пациента на прием.
Протоколом исследования были предусмотрены обязательные 1-й, 2-й и 3-й визиты (на 2-й, 4-й и 8-й неделе лечения).

Во время первого визита проводились следующие обследования:

- уточнение добросовестности пациента в отношении приема исследуемого препарата и режима дозирования;
- соматическое и неврологическое обследование;
- уточнение нежелательных явлений и контроль гемодинамических показателей.

Во время второго визита проводились следующие обследования:

- уточнение добросовестности пациента в отношении приема исследуемого препарата и режима дозирования;
- соматическое и неврологическое обследование;
- уточнение нежелательных явлений и контроль гемодинамических показателей;
- компьютерная электроэнцефалография;
- интракраниальная допплерография.

Во время третьего визита проводились следующие обследования:

- соматическое и неврологическое обследование;
- контроль нежелательных явлений и гемодинамических показателей;
- нейропсихологическое тестирование;
- регистрация ЭКГ;
- интракраниальная допплерография;
- лабораторное исследование.

Все полученные в результате исследования данные были зарегистрированы в **Индивидуальных картах**, которые были заведены на каждого включенного в исследование с момента подписания им информированного согласия.

Материалы и методы исследования

В настоящее исследование включено 70 больных в возрасте от 39 до 70 лет (из них 52 мужчин и 18 женщин), перенесшие инфаркт головного мозга различной локализации, с давностью заболевания не более 1 года. Всем больным предварительно проводилось КТ или МРТ исследование для подтверждения характера и локализации инсульта.
При обработке результатов исследований были выделены следующие группы по возрастному принципу: 1-ая опытная группа до 55 лет (27 больных), 1-ая плацебо группа до 55 лет (10 больных), 2-ая опытная группа после 55 лет (23 больных), 2-ая плацебо группа после 55 лет (10 больных). Характеристика больных представлена в таблице № 1. Распределение больных по локализации инфаркта головного мозга представлено в таблице № 2, из которой видно, что у больных как опытных, так и плацебо групп наиболее частой локализацией инсульта являлся бассейн левой средней мозговой артерии.

Таблица № 1

Распределение больных по полу и возрасту (M±m), n.

Группа	1 опытная	1 плацебо	2 опытная	2 плацебо
Общее к-во	27	10	24	10
Муж/жен	20/7	7/3	18/5	7/3
Ср. возраст	47,8±0,8	50,7±0,9	64,2±1,0	63,6±0,9

Из сопутствующих заболеваний у больных 1-ой опытной группы имелись: артериальная гипертензия (22 больных), ИБС: стенокардия напряжения (5 больных), хронический гастрит (2 больных), хронический колит (у 1-го больного), хронический бронхит (у 2-х пациентов).
Из 10 пациентов 1-ой плацебо группы артериальная гипертензия была у 8 больных, ИБС: стенокардия напряжения (у 4-х больных), хронический бронхит у 1-го больного.
У пациентов 2-ой опытной группы в анамнезе артериальная гипертензия наблюдалась у 20-ти больных, у 8 ИБС: стенокардия напряжения, хронический гастрит (2 больных), хронический колит (2 больных), хронический бронхит (3 больных).
У пациентов 2-ой плацебо группы из сопутствующих заболеваний наблюдались: артериальная гипертензия (10 больных), ИБС: стенокардия напряжения (8 больных), хронический гастрит (1 больной), хронический бронхит (2 больных). Распределение больных по наличию сопутствующих заболеваний представлено в таблице № 3.

Таблица № 2

Распределение больных по локализации инфаркта головного мозга.

	1 опытная гр., n=27		1 плацебо гр., n=10	
Локализация инсульта	**К-во больных**	**%**	**К-во больных**	**%**
СМАЛ	13	48,1	4	40,0
СМАП	6	22,2	5	50,0
ВБС	5	18,5	1	10,0
ПМАП	1	3,7	-	-
ЗМАЛ	1	3,7	-	-
ЗМАП	1	3,7	-	-
	2 опытная гр., n=23		**2 плацебо гр., n=10**	
СМАЛ	12	52,1	4	40,0
СМАП	3	13,0	3	30,0
ВБС	7	30,4	3	30,0
ЗМАЛ	1	4,3	-	-

Таблица № 3

Распределение больных по наличию сопутствующих заболеваний.

	1 опытная гр. n=27		1 гр. Плацебо n=10		2 опытна гр. n=23		2 гр. плацебо n=10	
Сопутствующие заболевания	**К-во б-х**	**%**	**К-во б-х**	**%**	**К-во б-х**	**%**	**К-во б-х**	**%**
Артериальная гипертензия	22	81,4	8	80,0	20	86,9	10	100,0
ИБС: стенокардия напряжения	5	18,5	4	40,0	8	34,7	3	30,0
Хр. гастрит	2	7,0	-	-	2	8,6	1	10,0
Хр. колит	1	3,7	-	-	2	8,6	-	-
Хр. бронхит	2	7,0	1	10,0	3	13,0	2	20,0

Кроме исследуемого препарата больные при наличии ИБС: стенокардии напряжения получали антиангинальные препараты, при наличии артериальной гипертензии — гипотензивные препараты. Схема сопутствующей терапии не менялась в ходе исследования.

Методы исследования

Для оценки эффективности терапии исследовалась динамика неврологических симптомов по формализованным клиническим шкалам, в динамике проводилось нейропсихологическое тестирование. В исследовании использовалась адаптированная количественная неврологическая шкала в восстановительном периоде инсульта А.И. Федина.

Нейропсихологическое тестирование включало следующие тесты:

- компьютеризированный тест структуры интеллекта Амтхауэра;
- компьютеризированный тест "Отыскивания чисел" (таблицы Шульте);
- тест запоминания 10 слов;
- компьютеризированная шкала тревоги Спилбергера;
- шкала оценки депрессии Бека.

Ультразвуковая допплерография проводилась на аппарате "АНГИОДИН" фирмы "БИОС". Всем пациентам осуществлялась экстракраниальная и транскраниальная допплерография до начала лечения, через 1 месяц и после лечения. Оценивалась систолическая скорость кровотока по внутренней сонной и общим сонным артериям (в кГц) и средняя скорость по интракраниальным артериям: исследовались средняя мозговая, передняя мозговая и задняя мозговая артерии на глубине 65-70 мм, позвоночные артерии на глубине 45 мм, основная артерия на глубине 85 мм.
Всем больным трижды проводилось электроэнцефалографическое исследование до начала лечения, через 1 месяц и после лечения.
В динамике проводились клинический и биохимический анализ (с определением общего холестерина, триглицеридов) крови.
В течение всего периода времени наблюдения оценивались гемодинамические показатели (артериальное давление и пульс) лечащим врачом во время контрольных визитов и самостоятельно каждым пациентом в домашних условиях.
Фиксировались все нежелательные явления, которые возникали у пациента в процессе лечения. Оценивалась связь нежелательных явлений с исследуемым препаратом, тяжесть нежелательных явлений, а также является ли нежелательное явление серьезным.
Статистическая обработка результатов проводилась по методу Стьюдента.

Результаты исследования
Обсуждение результатов
Выводы