

**РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
ПРОБЛЕМНАЯ ЛАБОРАТОРИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ,
ИЗУЧЕНИЮ, ВНЕДРЕНИЮ, ПРОИЗВОДСТВУ И МАРКЕТИНГУ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Лаборатории
академик РАМН,
д.м.н., профессор,
засл. деят. науки РФ
В.Г. Кукес

ОТЧЕТ

**ПОСТРЕГИСТРАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ
ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА
«ГИНОС » ЗАО «ВЕРОФАРМ» РОССИЯ ПРИ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ
ЭНЦЕФАЛОПАТИИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА.**

МОСКВА 2005

ВВЕДЕНИЕ

Инвалидизация населения с дисциркуляторной энцефалопатией вследствие ишемического инсульта остается достаточно высокой среди населения. Терапевтическая эффективность данного заболевания остается низкой. Поэтому внедрение в практику новых методических подходов в лечении дисциркуляторной энцефалопатии остается одной из актуальных задач здравоохранения.

Этиотропным и патогенетически обоснованным лечением последствий поражения головного мозга является воздействие на основные сосудистые проявления болезни, что включает в себя коррекцию внутримозгового кровообращения, регуляцию гемореологических механизмов, нормализацию липидного обмена, а также устранение гипоксии, оптимизацию нейтрального метаболизма. С этой целью используют препараты, участвующие во всех процессах, связанных с жизнедеятельностью мозговой ткани. Одним из наиболее привлекательных средств по данному профилю в настоящее время являются производные растения Гинкго билоба, содержащее флавогликозиды и гинкголиды и билобалиды.

Флавоновые гликозиды, которые являются одними из основных действующих веществ, обладают способностью ингибировать фермент фосфодиэстеразу. Это приводит к накоплению в гладкомышечных клетках артериол циклического гуанидинмонофосфата (цГМФ), что снижает тонус артериол, и способствует увеличению кровотока в микроциркуляторном русле. Вследствие того, что флавоновые гликозиды в большей степени влияют на спазмированные или склерозированные артериолы, они не вызывают эффекта «обкрадывания». Свидетельства вазоактивного эффекта флавоновых гликозидов были получены как в экспериментальных, так и в клинических работах с помощью капилляроскопии на модели ногтевого ложа человека, при микроскопическом исследовании бульбарной конъюнктивы, а также с помощью радионуклидных методов исследования и реоэнцефалографии. Антиагрегантный эффект Гинкго билоба обуславливается действием гинкголидов. Последние ингибируют фактор активации тромбоцитов, уменьшая их агрегацию, а также агрегацию эритроцитов. Тем самым Гинкго билоба улучшает реологические свойства крови, препятствует тромбообразованию и выделению медиаторов, повышающих тонус гладкомышечной мускулатуры. Улучшение реологических свойств крови способствует увеличению кровотока в микроциркуляторном русле. Флавоноиды Гинкго, включая кверцетин, посредством воздействия на процессы перекисного окисления липидов, оказывают антигипоксическое действие. В связи с тем, что процессы свободно-радикального окисления играют существенную роль и в патогенезе дегенеративных заболеваний головного мозга, Гинкго билоба оказывает положительный эффект при нарушении памяти, внимания, психомоторных функций, оптимизации

биоэлектрической активности головного мозга. Действующие вещества Гинкго билоба влияют и на нейромедиаторные процессы - усиливают высвобождение из пресинаптических терминалей и ингибируют обратный захват биогенных аминов, усиливают чувствительность постсинаптических мускариновых рецепторов к ацетилхолину, существенно увеличивают синтез дофамина, что в значительной степени обуславливает его ноотропное и антидепрессивное действие. На фоне терапии препаратами Гинкго билоба происходит увеличение церебрального метаболизма, выражающееся в увеличении количества митохондрий и накоплением АТФ в нейронах головного мозга. Метаболическое действие ингредиентов Гинкго билоба является итогом многомодального положительного воздействия на головной мозг: вазоактивного, микроциркуляторного, нейропротективного эффектов препарата, его влияния на нейромедиаторные процессы.

Многолетний клинический опыт применения препаратов Гинкго билоба позволил определить основные показания для их назначения: болезнь Альцгеймера; сердечно-сосудистые заболевания, сопровождающиеся нарушением периферического кровообращения; церебро-васкулярная болезнь, сопровождающаяся нарушениями слуха, вестибулярного аппарата, когнитивных функций.

С учетом вышеизложенного, представляется перспективным проведение клинического изучения отечественного препарата Гинос (производное Гинкго билоба) в качестве лечебного средства при купировании расстройств, возникших при дисциркуляторной энцефалопатии в результате ишемического инсульта.

Отличительной особенностью и новизной данного исследования является комплексный синдромально динамический подход к изучению фармакологических свойств препарата с использованием современных диагностических методов и средств.

2. Цель и задачи исследования.

Цель исследования состояла в оценке современными средствами эффективности и безопасности препарата Гинос в лечении дисциркуляторной энцефалопатии, обусловленной ишемическим инсультом без грубой неврологической симптоматики.

Первичная цель:

Оценить эффективность применения препарата Гинос для лечения дисциркуляторной энцефалопатии, возникшей после ишемического инсульта без грубых неврологических нарушений, в сравнении с эффективностью Танакана.

Вторичные цели:

1. Оценить динамику когнитивных функций на фоне применения Гиноса у пациентов в сравнении с эффективностью Танакана.
2. Оценить влияние на мозговой кровоток по результатам УЗДГ

препарата Гинос на 45 день терапии.

3. Оценить безопасность терапии Гиносом в сравнении с безопасностью Танаканом.

3. Вид исследования.

Открытое, сравнительное, рандомизированное исследование. Рандомизация проводилась в параллельных группах в соотношении 1 : 1 (30 пациентов принимали Гинос и 30 – Танакан)

4. Описание исследуемого препарата.

Препарат Гинос (производитель – фирма ЗАО «Верофарм», Россия) является экстрактом Гинкго Билоба стандартизованный (EGb-761), титрованный в количественном объеме 24% гетерозидов Гинкго и 6% Гинкголидов-билобадидов – 10 мг.

Контрольный препарат – Танакан (производитель – фирма «Beaufour ipsen Int.», Франция) – экстракт Гинкго Билоба стандартизованный (EGb-761), титрованный в количественном объеме 24% гетерозидов Гинкго и 6% Гинкголидов-билобадидов – 10 мг.

5. В исследовании были задействованы мужчины и женщины в возрасте от 45 до 65 лет с диагнозом: дисциркуляторная энцефалопатия после ишемического инсульта без грубого неврологического дефицита и без нарушений сознания и глотания, осложненных астеническим синдромом, и состояние восстановительного периода болезни в среднем с 4 недели от начала острого сосудистого эпизода. В исследование включались пациенты с оценкой дисциркуляторной энцефалопатии по ишемической шкале Хачинского более 7 баллов, подписавших согласие на участие в клиническом исследовании.

6. Из исследования исключались пациенты с:

- периодом менее 4 недель после перенесенного ишемического инсульта;
- наличием тяжелых соматических заболеваний в стадии обострения;
- наличием острых психотических состояний;
- беременностью и кормлением грудью;
- злоупотребление алкоголем, наркотиками;
- невозможность длительного наблюдения за пациентом;
- повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата;
- участие в клинических исследованиях в течение последних 30 дней;
- отсутствие готовности к сотрудничеству со стороны пациента;
- повторные инсульты;
- наличие клинически значимых изменений лабораторных показателей, свидетельствующих о заболевании и требующих дополнительных обследований;
- наличие в анамнезе злокачественных заболеваний в течении последних 5 лет;

-наличие в анамнезе ВИЧ, печеночной и почечной недостаточности;
- наличие сердечной недостаточности 3-4 кл. по Нью-Йоркской Ассоциации Сердца.

Сопутствующая терапия.

-допускалось применение симптоматических средств, не влияющих на исследуемые клинические проявления: поливитамины, гипотензивные средства, противоадезные, антихолинэстеразные и т.п.
-не допускалось применение ЛС, аналогичных по фармакологическому действию с препаратом Гинос, применение акупунктуры и инструментальных методов восстановительной терапии.

Клиническая характеристика пациентов.

Для проведения исследования отобрано 30 пациентов (18 женщин и 12 мужчин) для основной группы и 30 пациентов (17 и 13 человек соответственно) контрольной группы, отвечающих всем требованиям для решения поставленных задач. Им проведено клиническое и лабораторное обследование. Подтверждение сосудистой этиологии дисциркуляторной энцефалопатии проводилось по шкале Хачинского с оценкой 8.2 ± 1.1 (более 7 баллов).

		Послед. Ишем. Инс.	Всего
Гинос	М	12	30
	Ж	18	
Танакан	М	13	30
	Ж	17	

Для объективизации изучаемых патологических состояний применены инструментальные методы диагностики.

11. Способ применения и дозы препарата.

Лечение пациентов основной группы:

Прием препарата Гинос осуществлялось пациентами основной группы в суточной дозе 120 мг (по 40 мг 3 раза). Продолжительность курса 45 дней .

Лечение пациентов контрольной группы

Пациенты контрольной группы принимали Танакан в суточной дозе 120 мг (по 40 мг 3 раза). Продолжительность курса 45 дней.

12. Дизайн исследования

Исследование включает в себя 4 контрольных визита. 1-ый визит - включение пациента в исследование, 2-ой визит- первый день приема препарата, 3-ий визит- 2 недели приема препарата, 4-ый визит -4 недели приема препарата, 5-ый визит – 45дней приема препарата

Блок-схема исследования препарата «Гинос».

<i>Процедуры</i>	<i>1ый визит</i>	<i>2ой визит</i>	<i>3-ий визит</i>	<i>4-ый визит</i>	<i>5-ый визит</i>
Информированное согласие	X				
Критерии включения/исключения	X				
Демографические данные	X				
Анамнез	X				
Общ. ан крови*	X				X
коагулограмма	X		X		X
Динамика клинических симптомов	X		X	X	X
Опросник общего здоровья	X	X	X	X	X
АД, ЧСС	X	X	X	X	X
Оценка по шкале Хачинского	X				
Нейропсихологические тесты памяти	X	X	X	X	X
Оценка выраженности тревоги по опроснику Спилберга	X	X	X	X	X
Оценка САН	X	X	X	X	X
Корректирующая проба			X	X	X
Вегетативная шкала	X		X	X	X
УЗДГ сосудов головы (ВСА, СМА, ПА)	X				X
Контроль соблюдения режима дозирования			X	X	X
Возврат неиспользованного препарата					X

Статистическая обработка материала.

Полученные материалы исследования статистически обработаны с помощью статистических программ с использованием t-критерия Стьюдента. Число анализируемых пациентов составляло – 30 и 30 пациентов (основная и контрольная группы), что по данным литературы считается адекватным для статистического анализа, а также оценки клинической эффективности препарата.

Гарантия качества и контроль за качеством исследования.

Все процедуры выполнены согласно разделу 9 «Основные документы клинического исследования» и в соответствии с протоколом исследования. Следуя принципам Правил клинического исследования (ICH GCP), с учетом Федерального закона №253 от 30.06.99 «О лекарственных средствах» и стандарта ост 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ».

У пациентов отмечались субъективные расстройства: головные боли, ощущения тяжести в голове, общей слабости, повышенной утомляемости, эмоциональной лабильности, снижения памяти и внимания, головокружения в основном несистемного характера, неустойчивости при ходьбе, нарушений сна. Неврологические расстройства имели легкий, но достаточно стойкий характер в

виде дискоординаторных явлений, глазодвигательной недостаточности, анизорефлексии, симптомов орального автоматизма.

Основной сопутствующей патологией у пациентов являлись ишемическая болезнь сердца (12 больных), в виде атеросклеротического кардиосклероза и (или) стенокардии напряжения 1-2 функционального класса с редкими приступами стенокардии, хорошо купируемыми нитратами; артериальная гипертензия, 1-2 степени (21 больной), компенсируемая мочегонными препаратами, ингибиторами АПФ, блокаторами медленных кальциевых каналов и В-адреноблокаторами; хронический бронхит вне обострения - 14 больных. Заболевания желудочно-кишечного тракта – язвенная болезнь 12-ти перстной кишки, подтвержденная ЭГДФС - 1 больная (стадия ремиссии 5 лет без сезонной профилактики). Эрозивный гастрит - 2 больных (стадия ремиссии от 2-х до 3-х лет). Заболевания суставов - артрозы (6 больных). Остеохондроз позвоночника различной степени выраженности - 13 больных. Аденома предстательной железы - 7 больных. См. табл. 1.

Перед началом исследования каждому пациенту проводились лабораторные исследования: клинический и биохимический анализы крови, клинический анализ мочи, коагулограмма. Отклонений показателей лабораторных исследований за пределы возрастных норм не отмечалось.

Табл. 1. Характеристика сопутствующей патологии.

Нозология	Группа испытуемых (ко-во пациентов)	Контрольная группа (ко-во пациентов)
ИБС, стенокардия напр. 1-2 ф. Кл.	7	5
Артериальная гипертензия 1-2 ст.	9	12
Хронический бронхит	6	8
Язвенная болезнь 12-ти перстную кишки (ремиссия 5 лет без сезонной профилактики)	1	-
Эрозивный гастрит (ремиссия 2 года)	1	1
Артрозы	2	4
Остеохондроз позвоночника (без корешковых синдромов)	6	7
Аденома предстательной железы (1-2 ст.)	6	7

Оценка эффективности препарата проводилась на основе динамического клинического наблюдения, данных инструментальных и лабораторных методов исследования. Во время каждого осмотра оценивались субъективные жалобы и неврологический статус пациентов как показатели динамики клинических симптомов, а также астенических проявлений. Нейропсихологическое тестирование включало в себя использование Опросника общего здоровья, тестов на оценку памяти, шкалы САН, динамики вегетативных расстройств, теста тревожности Спилбергера, корректурной пробы. Плановый врачебный осмотр проводился 1 раз в 2 недели. Контроль динамики мозгового кровообращения и микроциркуляции проводился с помощью доплерографии сосудов головного мозга на приборе «Quantoscore» model 103-х, с определением скоростных и пульсовых показателей тока крови.

Определялись реологические характеристики крови по коагулограмме в динамике на фоне приема препаратов.

Оценка безопасности и переносимости препарата проводилась на протяжении всего исследования на основании изучения частоты возникновения нежелательных явлений на фоне приема препарата. При этом, если существовало обоснованное подозрение, что нежелательное явление связано с приемом Гинос, то его рассматривали как побочное действие. Безопасность и переносимость препарата контролировались и проведением клинического (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты с лейкоцитарной формулой) и коагулограммой (активированное время рекальфикации, АЧТВ, протромбиновый индекс, РКФМ, фибриноген по Руберг, международное нормализованное отношение ИНО) и по субъективным данным до и после проведенной терапии.

Пользовались следующими **Критериями оценки переносимости**:

- Субъективные ощущения больных на фоне исследуемого препарата.
- Врачебный осмотр на предмет возможных аллергической сыпи, расстройства желудочно-кишечного тракта, непредвиденных нежелательных явлений, связанных с приемом препарата.

Степени оценки переносимости:

- Хорошая переносимость – отсутствие побочных эффектов или побочные эффекты незначительной выраженности, не требующие отмены или изменения дозы препарата.
- Удовлетворительная переносимость – наличие побочных реакций лёгкой или умеренной выраженности, требующих уменьшения дозы препарата
- Неудовлетворительная переносимость – наличие побочных реакций требующих отмены препарата, или серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Табл. 2. Динамика клинических симптомов

Гинос

Симптом	1-й визит	2-й	3-й	4-й	5-й
Головная боль	2.10+0.10	2.10+0.09	1.70+0.09*	0.90+0.08*	0.70+0.10*
Головокружение	1.30+0.10	1.40+0.10	1.10+0.09*	0.70+0.08*	0.50+0.08**
Снижение физ. работоспособности	2.10+0.10	2.20+0.09	1.70+0.09*	1.30+0.10*	1.10+0.10**
Измерение АД	136.4±4.3	134.3±5.2	136.2±4.6	135.4±2.7	136.4±3.7
	85.4±2.1	84.3±3.2	86.4±3.4	84.9±5.1	85.4±4.2
Измерение ЧСС	69.9±1.1	71.8±1.3	70.8±0.9	70.9±1.2	70.4±0.9

Танакан

СИМПТОМ	1-й визит	2-й	3-й	4-й	5-й
Головная боль	2.00+0.90	2.00+0.09	1.70+0.10*	1.10+0.08*	0.60+0.09*
Головокружение	1.50+0.10	1.50+0.09	1.30+0.09*	0.80+0.09*	0.50+0.09**
Снижение физ. работоспособности	2.20+0.09	2.20+0.10	1.60+0.08*	1.30+0.09*	1.00+0.10**
Измерение АД	136.1±4.2	135.3±4.2	135.4±2.3	136.8±3.7	136.4±3.6
	85.7±2.2	84.8±2.3	86.7±3.4	84.6±3.5	85.4±2.6
Измерение ЧСС	70.9±0.8	70.3±1.1	69.9±1.0	70.4±0.9	69.8±1.1

*- $p < 0.05$ по сравнению с началом приема препаратов;

** - $p < 0.05$ по сравнению с началом приема и после 4 недель.

После лечения не было зафиксировано статистически достоверного улучшения незначительно нарушенной речевой функции (у 2-х больных, получавших гинос, и у 3-х - танакан), однако отмечено возрастание речевой активности и некоторое уменьшение количества ошибок в речи. Также не обнаружено достоверного улучшения двигательных функций в паретичных конечностях (4 больных с гиносом и 3-х с танаканом), хотя субъективно увеличилась скорость и улучшилась координированность в движениях. После лечения достоверно уменьшился средний балл оценки выраженности субъективных симптомов: головной боли, головокружения, шума в голове, нарушений сна, повышенной утомляемости, снижения памяти. При этом по отдельным симптомам уменьшение выраженности отмечалось через 4 недели, а по головокружению, утомляемости, снижению памяти положительная динамика наблюдалась за весь период. Гемодинамические показатели достоверно не изменялись при сравнении как внутри групп, так и между ними по измерению АД и ЧСС (табл. 2).

При проведении ультразвуковой доплерографии не было обнаружено существенной разницы эффектов ни в динамике внутри основной и контрольной групп, ни между обеими группами ($p > 0.1$) (табл. 3)

Табл. 3. УЗДГ сосудов головного мозга.

Гинос

	До лечения (см/сек)		45 дней (см/сек)	
	слева	справа	слева	справа
ВСА	29.4±6.1	29.2±5.9	29.6±6.2	31.0±5.8

СМА	48,2±13.4	48,83±14,3	50,34±13,7	53,27±10,7
ПА	12.9±5.1	12.8±1.3	13.9±4.7	14.2±4.2

Танакан

	Слева	справа	Слева	справа
ВСА	29.3±6.3	28.4±5.6	29.8±5.7	30.1±6.1
СМА	47,6±13.1	49,03±14,4	51,32±14,2	54,21±11,2
ПА	13.4±4.8	12.5±1.2	14.1±4.9	13.8±4.4

При использовании шкалы САН выявляются четкая положительная динамика с достоверным изменением по отношению к фоновым показателям уже на 3-м визите, но без четкой разницы в группах с использованием Гиноса и Танакана (табл. 4).

Табл. 4. Оценка САН (самочувствие-активность-настроение)

Гинос

	1-й визит	2-й	3-й	4-й	5-й
Самочувствие	2.23±0.14	2.23±0.14	3.81±0.12*	3.91±0.16*	4.29±0.18*
Активность	3.11±0.16	3.11±0.16	4.06±0.16*	4.07±0.17*	4.31±0.17*
Настроение	2.84±0.16	2.84±0.16	4.21±0.17*	4.29±0.16*	4.42±0.18*

Танакан

	1-й визит	2-й	3-й	4-й	4-й
Самочувствие	2.42±0.15	2.42±0.15	3.83±0.14*	3.96±0.17*	4.32±0.16*
Активность	3.18±0.14	3.18±0.14	4.12±0.15*	4.12±0.16*	4.28±0.14*
настроение	2.98±0.15	2.98±0.15	4.28±0.14*	4.34±0.18*	4.58±0.19*

* p < 0.05 достоверные различия по отношению к фоновым значениям

Табл. 5. Динамика шкалы вегетативных расстройств (по симптомам в % от общего количества больных)

	1-й визит	2-й	3-й	4-й	5-й
	Г/Т	Г/Т	Г/Т	Г/Т	Г/Т
Сосудистые кризы	77 /80	77 /80	73/73	70/67	63/60
Гипергидроз	13/10	13/10	13/10	10/7	7/3

Головная боль	80/86	80/86	73/77	67/67	57/53
Интрасомнические нар-я	77/80	77/80	73/77	70/70	60/57
Общая слабость	60/57	60/57	60/53	53/50	50/47
Плохая память	40/43	40/43	40/40	33/33	30/27
Неприятные ощущения в теле	7/10	7/10	7/10	7/7	3/3
Тяжесть в голове	30/33	30/33	27/27	27/23	23/20
Чувство давления в висках	27/30	27/30	27/27	23/27	20/20
«Каска неврастеника»	7/3	7/3	7/3	3/0	3/0

Г-гинос, Т- танакан

Из представленной табл. 5 можно видеть, что наиболее существенные положительные изменения выявляются по показателям сосудистых кризов, головной боли, нарушений сна, заметные изменения по состоянию памяти и практическое отсутствие динамики (ввиде тенденции к улучшению) по остальным показателям, возможно в силу небольшого количества случаев. Кроме того, по показателям частоты возникновения представленных симптомов можно отметить значимое улучшение по симптомам сосудистых кризов, головной боли и нарушений сна по обеим группам. Эффекты использования Гиноса в абсолютном выражении были несколько меньше по сравнению с группой Танакана по рассматриваемым симптомам вегетативных расстройств.

Табл. 6. Опросник Общего Здоровья (GHQ-28).

Гинос

	1-й визит	2-й	3-й	4-й	5-й
А	20.8±1.7	20.6±1.6	16.2±1.6*	14.4±1.8*	12.6±1.6*
В	22.1±1.6	22.3±1.8	19.8±1.6	18.6±1.7*	16.9±1.7*
С	19.4±1.8	19.2±1.9	15.1±1.4*	13.7±1.3*	11.2±1.3*
Д	16.5±1.4	16.1 ±1.3	14.4±1.2	13.6±1.1*	11.8±1.1*
Итого	19.7±1.6	19. 6±1.7	16.1±1.5*	15.8±1.5*	13.1±1.4*

Танакан

	1-и визит	2-й	3-й	4-й	5-й
А	20.4±1.6	20.6±1.7	15.8±1.7*	13.8±1.6*	11.4±1.7*
В	22.3±1.9	22.0±1.8	18.9±1.8	17.8±1.7*	16.3±1.6*

C	18.9±1.8	19.1±1.7	14.9±1.5*	13.2±1.4*	10.9±1.2*
D	16.7±1.5	16.4±1.4	14.1±1.3	13.6±1.2*	11.9±1.3*
Итого	19.6±1.7	19.5±1.7	15.9±1.6*	14.5±1.5*	12.6±1.5*

* $p < 0.05$ достоверные отличия по сравнению с фоновыми показателями

Результаты тестирования с использованием Опросника свидетельствуют о положительной статистически достоверной динамике в показателях самочувствия и трудовой продуктивности, отмечаемых уже во время 3-го визита, а по показателям уравновешенности, сна и тревожности достоверные отличия с фоновым уровнем выявляются на 4-м визите. Межгрупповые различия не являются статистически достоверными (табл. 6).

Статистически достоверное снижение показателя теста по оценке реактивной тревожности обнаруживалась к 6 неделе терапии обоими препаратами, с выраженной тенденцией к улучшению к 4 неделе. Подобные изменения наблюдались и по показателю личностной тревожности, но с менее выраженными значениями (табл. 7).

Табл. 7. Тест тревожности Спилбергера

Гинос

	1-й визит	2-й	3-й	4-й	5-й
Реактивная тревож.	49.2±5.1	49.2±5.1	45.4±5.1	42.3±5.8	38.1±5.7*
Личностная тревож.	53.4±6.4	53.4±6.4	48.3±6.8	44.2±7.6	41.2±7.4*

Танакан

	1-й визит	2-й	3-й	4-й	5-й
Реактивная тревож.	50.7±5.8	50.7±5.8	44.9±5.4	41.9±6.2	38.2±6.3*
Личностная тревож.	55.1±7.3	55.1±7.3	48.6±6.3	43.8±7.1	40.5±7.1*

*- $p < 0.05$ достоверные отличия по отношению к фоновым

Табл. 8. Нейропсихологический тест памяти.

Гинос

Заучивание 10 слов	1-й визит	2-й	3-й	4-й	5-й
Первое восприятие	5.0±0.13	5.2±0.13	5.3±0.11	5.3±0.12*	5.5±0.14*

Последнее	7.9±0.11	8.0±0.14	8.2±0.13	8.2±0.13*	8.3±0.12*
Отсроченное	6.3±0.15	6.5±0.13	6.7±0.17	7.0±0.14*	7.3±0.11**
Время запоминания	146.1±4.17	144.2±4.08	139.0±4.28	135.9±3.87*	131.1±3.96*
Время серийного счета	64.8±3.86	64.1±3.72	61.1±3.29	56.2±3.68	51.9±3.27*

Танакан

Заучивание слов 10	1-й визит	2-й	3-й	4-й	5-й
Первое восприятие	5.1±0.11	5.2±0.12	5.3±0.12	5.4±0.11*	5.6±0.13*
Последнее	7.8±0.12	8.0±0.13	8.1±0.11	8.2±0.13*	8.4±0.12*
Отсроченное	6.4±0.16	6.6±0.15	6.9±0.16	7.1±0.14*	7.4±0.11**
Время запоминания	145.7±4.38	143.8±4.20	140.4±4.13	136.7±3.16*	129.8±3.59*
Время серийного счета	65.3±3.81	63.4±3.64	59.2±3.47	54.8±3.12*	50.7±2.81*

* $p < 0.05$ по сравнению с фоновыми показателями

** $p < 0.05$ по сравнению с 4-м визитом

В результате анализа динамики показателей памяти (табл. 8) была отмечена статистически значимая разница по отношению к фоновому уровню. Увеличилось количество слов при первом, последнем и отсроченном воспроизведении, уменьшилось время серийного счета и среднее время запоминания, причем изменения отмечались уже во время 4-го визита с тенденцией к улучшению показателей, а по отсроченному воспроизведению обнаружена статистическая разница между 4-м и 6-м визитами. При сравнении динамики между группами существенной разницы обнаружено не было ($p > 0.1$).

По результатам нейропсихологического тестирования было выявлено уменьшение относительного количества допускаемых ошибок при выполнении корректурной пробы Бурдона ($p < 0.01$). Улучшение аккуратности выполнения пробы достигло статистически значимого уровня ($p < 0.05$) уже к 14 дню лечения и отметилась тенденция к улучшению этого показателя к 45 дню лечения (табл. 9), причем без достоверной разницы как в основной, так и контрольной группах.

Табл. 9. Корректурная проба

Гинос

	1-й визит	2-й	3-й	4-й	5-й
Кол-во строк	22.6+0.64	22.6+0.64	23.3+0.77	23.8+0.71	24.1+0.81
Процент ошибок	2.2+0.32	2.2+0.32	1.9+0.16*	1.6+0.18*	1.5+0.28*

Танакан

	1-й визит	2-й	3-й	4-й	5-й
Кол-во строк	22.8+0.68	22.8+0.68	23.8+0.73	24.1+0.71	24.6+0.73
Процент ошибок	2.3+0.29	2.3+0.29	1.8+0.19*	1.5+0.17*	1.4+0.17*

*- $p < 0.05$ по сравнению с показателями до лечения

При сравнении динамики показателей общего анализа крови в группах пациентов, получающих Гинос, отмечается статистически достоверное ускорение СОЭ у мужчин на 11% ($p < 0,05$), у женщин - на 18% ($p < 0,05$). Показатели Танакана достоверно увеличивались по отношению к фоновым соответственно на 19% и 20%. Принимая во внимание тот факт, что в процессе наблюдения ни у кого из пациентов не было клинических проявлений воспалительных процессов, что также подтверждалось отсутствием у них лейкоцитоза, сдвигов в лейкоцитарной формуле, ускорение СОЭ обусловлено уменьшением содержания фибриногена плазмы и снижением активности тромбоцитов и плазменных факторов у этих больных под влиянием Гиноса (табл. 10).

Табл. 10. Динамика показателей клинического анализа крови.

Исследуемые показатели	Средние показатели в группе больных, получающих Гинос		Средние показатели в группе больных, получающих Танакан	
	до начала лечения	после лечения	до начала лечения	после лечения
Гемоглобин г/л мужч.	128,4 ± 11,2	132,3 ± 9,6 -	126,7 ± 10,8	123,3 ± 11,1 -
Женщ.	116,3 ± 13,6	118,4 ± 9,4 -	112,7 ± 11,3	113,2 ± 11,3 -
Эритроциты x10 в12 ст./л Мужч.	5,6 ± 0,4	4,6 ± 0,3 -	4,3 ± 0,5	4,2 ± 0,3 -
Женщ.	3,9 ± 0,3	4,1 ± 0,4 -	3,8 ± 0,5	3,9 ± 0,3 -
Цветной показатель	1,05 ± 0,09	1,1 ± 0,08 -	1,08 ± 0,06	9,95 ± 0,09 -
Лейкоциты x 10 в9 ст./л	5,6 ± 0,4	5,9 ± 0,3 -	5,7 ± 0,5	5,8 ± 0,6 -
Нейтрофилы % п/я	5,1 ± 0,3	5,3 ± 0,4 -	4,9 ± 0,3	5,1 ± 0,2 -

	с/я	63,3±4,3	59,5±5,1 -	61,2±6,1	58,8±5,7 -
Эозинофилы %		2,3±0,3	2,7±0,4 -	3,1±0,3	3,7±0,2 -
Базофилы %		0,4	0,5 -	0,6	0,4 -
Лимфоциты %		24,6±2,7	27,1±2,1 -	25,3±1,9	26,9±2,5 -
Моноциты %		5,3±1,4	5,6±1,6 -	5,5±1,8	5,6±2,1 -
СОЭ	мужч.	8,4±0,7	9,6±0,8 +	8,1±0,6	9,8±0,7 *
	Женщ.	12,6±0,9	15,1±0,7*	13,1±1,1	16,4±0,8*

* различия статистически достоверны ($p < 0,05$); - различия статистически недостоверны ($p > 0,05$) (по сравнению с исходными параметрами в группе)

Табл. 11. Динамика показателей свертываемости крови в основной и контрольной группах.

	Гинос			Танакан		
	1-й визит	3-й	5-й	1-й	3-й	5-й
Активированное время Рекальцификации (сек)	67,6±3,2	78,3±2,7*	80,4±2,8 *	63,3±4,1	81,4±3,4*	82,5±3,8 *
Протромбиновое время (актив.факт.пк.)	90,9±2,7	97,1±2,9*	98,06±3,1*	90,7±3,8	97,6±3,4*	98,5±3,9*
АЧТВ (сек)	50±1,9	56±2,8*	57±2,6*	49,8±2,1	57,2±2,1*	58,5±1,9 *
РКФМ	0,372±0,019	0,463±0,021*	0,470±0,023*	0,380±0,022	0,473±0,02*	0,480±0,019*
Фибриноген по Руберг	267±14	228±16*	223±13*	274±18	227±16*	219±16*
МНО	1,13	1,04*	1,03*	1,12	1,06*	1,05*

* различия по сравнению с исходными параметрами статистически достоверны ($p < 0,05$);

Сравнение динамики показателей свертываемости крови в основной и контрольной группах (табл. 12) показывает следующее: АЧТВ, характеризующее образование протромбина и тромбина на фоне Гинос достоверно увеличивалось, также как и в контрольной группе с Танаканом. МНО - показатель конечного этапа свертывания крови в основной и в контрольной группе достоверно уменьшался ($p < 0,05$). Под влиянием Гиноса к 45дню происходили статистически значимые изменения показателей, которые достоверно изменялись уже к 3-му визиту, характеризующих состояние системы фибринолиза. Так на 26% увеличивалось содержание маркёров фибринолиза – растворимых комплексов фибрина-мономера, и на 16% уменьшалось содержание фибриногена плазмы крови. Активированное время

рекальцификации крови, характеризующее весь процесс свертывания крови, на фоне применения Гинос увеличилось на 22%. В контрольной группе пациентов, принимавших Танакан, эти показатели имели сходную динамику (соответственно, 24%, 18%, 26%). Таким образом, Гинос, также как и Танакан, оказывает выраженное, статистически достоверное уменьшение активности как плазменных, так и тромбоцитарных факторов свертывания. Отчасти это подтверждается клинически - у 3-х женщин, менструации стали более длительными и обильными.

Переносимость (безопасность)

В группе больных, получающих Гинос, у 1-й женщины отмечалось удлинение и увеличение обильности менструаций. Кроме этого в конце 4-й недели у больного с 5-летней ремиссией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки после приема препарата отмечались ощущения дискомфорта в эпигастрии. В связи с тем, что эти симптомы не потребовали изменения дозировки препарата, переносимость Гиноса оценивается как «хорошая».

В группе больных, принимавших Танакан, у 2-х пациентов в конце 4-ой недели приема препарата появилась умеренная сухость во рту, у 1-го больного – ощущения дискомфорта в эпигастрии, у 2-х – усиление обстипации, а также у 2-х пациенток – удлинение и обильность менструаций. В связи с тем, что эти симптомы, также как и в группе Гинос, не потребовали изменения дозировки препарата, переносимость Танакана оценивается как хорошая.

Взаимодействие.

Прием Гиноса на фоне антигипертензивной терапии ингибиторами АПФ, В-блокаторами, блокаторами медленных кальциевых каналов и мочегонными существенно не повлиял на уровень АД, что не потребовало корректировки их дозы. Также клинически не было отмечено отрицательной динамики состояния больных при совместном применении Гинос с прозеринном, витаминами группы В (В1, В3, В6), Эреспалом и Пермиксоном.

Эффективность используемого препарата Гинос оценивалась по показателям нейропсихологических методик и субъективных оценок результатов лечения со стороны пациентов (табл. 13).

Табл. Эффективность Гиноса и Танакана

	Гинос	Танакан
	Количество пациентов	
Высокая эффективность (значительное улучшение)	18	20

Умеренная (некоторое улучшение)	11	8
Низкая (отсутствие улучшения)	1	2

Пациенты как основной, так и контрольной групп, дали сравнительно высокую субъективную оценку принимаемым препаратам. Так, в контрольной группе неудовлетворительные оценки выставлены женщинами с обильными менструациями. Переносимость Гиноса также субъективно оценивалась пациентами, что представлено в табл. 14.

Табл. 14. Безопасность и переносимость Гиноса и Танакана

	Гинос	Танакан
Хорошая	25	26
Удовлетворительная	4	2
Неудовлетворительная	1	2

ВЫВОДЫ

- Анализ результатов динамического клинического наблюдения за больными, принимавшими «Гинос», не выявил сколько либо значимых отличий фармакодинамики изучаемого препарата по сравнению с заявленной и с фармакодинамикой Танакана по показателям общего анализа крови и гемореологии.
- Эффективность препарата «Гинос» сопоставима с эффективностью терапии Танаканом у больных дисциркуляторной энцефалопатией без грубой неврологической симптоматики после проведенного 45 дневного курса лечения.
- Существенного влияния на мозговой кровоток ни Гинос, ни Танакан по результатам УЗДГ у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией не оказывали.
- По окончании курса лечения отмечено улучшение субъективного и клинического состояния больных, стабилизация ряда важных показателей по дополнительным методам исследования, что позволяет говорить о высокой эффективности препарата Гинос. Нейропсихологическое тестирование выявило снижение астенических проявлений болезни, что следует трактовать как следствие повышения адаптивных возможностей пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией разного генеза, сопоставимых и однонаправленных с эффектами Танакана.
- Безопасность терапии Гиносом по сравнению с контрольной группой не только сопоставима, но и несколько выше группы сравнения.

- Препарат «Гинос» ЗАО «ВЕРОФАРМ» (Россия) может рекомендоваться для моно - и комплексного применения для лечения дисциркуляторной энцефалопатии.