

Своевременная диагностика и рациональная терапия цереброваскулярных заболеваний в рамках современной стратегии первичной и вторичной профилактики инсульта

С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев

Инсульт является одной из ведущих причин летальности и инвалидности в мире. В последние годы на фоне общего развития нейронаук происходит существенная эволюция представлений об этиологии, патогенетических механизмах инсульта и терапевтических подходах к ведению пациентов с инсультом. В настоящей работе изложен ряд теоретических и практических аспектов ведения пациентов с сосудистой патологией головного мозга, основанных на результатах многоцентровых клинических исследований, опыте работы ведущих экспертов, которые подчеркивают важность своевременного распознавания того или иного цереброваскулярного заболевания. Подробно рассмотрена фармакотерапия пациентов с цереброваскулярной патологией. Показана важность использования препаратов с нейропротективным потенциалом, среди которых особое место занимают антигипоксанты с плейотропным механизмом действия (Брейнмакс).

Ключевые слова: инсульт, лечение, профилактика, нейропротекция, Брейнмакс.

Введение

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) – вторая по частоте причина смертности среди взрослого населения, уступающая только заболеваниям сердца. Цереброваскулярные заболевания объединяют как острые нарушения мозгового кровообращения (различные типы и подтипы инсульта), так и хронические формы ЦВЗ – хроническую недостаточность мозгового кровообращения. Наиболее частый вариант цереброваскулярной болезни – инсульт.

В России ежегодно регистрируется примерно 400–450 тыс. инсультов (в том числе 80–85% ишемических), из которых до 200 тыс. заканчиваются летально (приблизительно 35% больных умирают в остром периоде заболевания), а из выживших пациентов не менее 80% остаются инвалидами, несмотря на сотни публикаций об эффективном лечении этой патологии [1–4]. В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты встречаемости инсультов у лиц молодого возраста вследствие

существенного “омоложения” артериальной гипертонии и атеросклероза, манифестация которых стала часто встречаться даже в 30–40-летнем возрасте [5, 6]. Существенное значение в развитии цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) имеет и характерное для пандемии COVID-19 состояние хронического психоэмоционального стресса, что в сочетании с метаболическим синдромом, неблагоприятными экологическими факторами и вредными привычками приводит к нарушению биосинтеза белков в церебральных нейронах, повышению проницаемости клеточных мембран, дестабилизации нейромедиаторных систем, снижению активности эндогенной системы антиоксидантной защиты и другим изменениям [2, 7, 8].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, установлено свыше 300 факторов риска, связанных с ЦВЗ и инсультом, они сведены в 4 категории:

- а) основные модифицируемые факторы риска (высокое артериальное давление, атеросклероз, курение, гиподинамия, ожирение, нерациональная диета, сахарный диабет);
- б) второстепенные модифицируемые факторы риска (социальный статус, психические расстройства, эмоциональное перенапряжение, злоупотребление алкоголем или наркотиками, прием определенных медикаментов);
- в) немодифицируемые факторы риска (возраст, наследственность, национальность, пол);
- г) “новые” факторы риска (COVID-19, гипергомоцистеинемия, васкулиты, коагулопатии) [4, 7, 9–11].

Кафедра и клиника нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова” МО РФ, Санкт-Петербург.

Сергей Анатольевич Живолупов – докт. мед. наук, профессор.

Игорь Николаевич Самарцев – докт. мед. наук, ст. преподаватель.

Контактная информация: Самарцев Игорь Николаевич, alpinaigor@mail.ru

Вышеуказанные факторы активизируют главное патогенетическое звено ЦВЗ – эндотелиальную дисфункцию в магистральных и малых сосудах, а также способствуют изменению реологических свойств крови, которые лежат в основе тромбообразования; всё это в итоге инициирует процесс острой или хронической церебральной ишемии. Однако особенности течения ЦВЗ определяются степенью толерантности мозговой ткани к гипоксии, компенсаторными возможностями мозгового кровотока и реактивностью нейроиммуноэндокринной системы. При этом нейропластические и ауторегулирующие механизмы мозга в совокупности с гуморальными факторами гомеостаза могут в значительной степени обеспечивать адекватные энергетические потребности нервной системы и способствовать сохранению клинического благополучия. Когда наступает истощение этих механизмов или “сбой” ауторегуляции в условиях внезапного уменьшения просвета сосуда (тромбоз, эмболия) либо повреждения целостности сосудистой стенки (диссекция), возникает клиническое событие – транзиторная ишемическая атака или инсульт. В связи с этим очевидна необходимость своевременного выявления ранних признаков ЦВЗ для проведения адекватных медицинских мероприятий по компенсации мозгового кровотока и защите мозга от ишемического поражения [2, 12, 13].

Данные исследований по проблеме ЦВЗ, их лечения и профилактики

В большинстве исследований, посвященных хронической цереброваскулярной патологии, основной акцент делается на проблеме нарушения когнитивных функций. Некоторые авторы уделяют большое внимание таким проявлениям ЦВЗ, как аффективные расстройства и нарушение функции равновесия, отмечая, что вероятность их возникновения напрямую связана с возрастом пациентов, длительностью действия сосудистых факторов риска и с конкретной локализацией поражения в структурах головного мозга [12, 14, 15]. В то же время корреляция между степенью статодинамических нарушений и выраженностью когнитивных и аффективных расстройств на ранних стадиях ЦВЗ не установлена, что может быть связано с различной локализацией ишемического церебрального поражения в дебюте заболевания [15].

По мере прогрессирования ЦВЗ формируется диффузное поражение головного мозга, а совокупный эффект очагов диссинапсии формирует “классический” клинический фенотип больного: когнитивный дефицит, аффективные и постуральные нарушения, а также тазовые расстройства. В большинстве случаев при клинко-неврологическом обследовании у таких пациентов выявляются снижение когнитивных функций, нарушение походки (шаркающая походка с укороченным шагом), неустойчивость настроения и страх падения. По мере прогрессирования патологического процесса в головном мозге присоединяются более сложные моторные нарушения в виде затруднений инициации дви-

жения, неустойчивости на поворотах и связанные с ними падения несинкопального типа (интегративное нарушение двигательного контроля) [16].

В основе своевременной идентификации ЦВЗ лежит выявление с помощью клинических и инструментальных методов причинно-следственной связи между паттерном нарушения церебрального кровоснабжения и клиническими признаками церебральной патологии. При проведении компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) у таких больных визуализируются множественные лакунарные инфаркты в глубинных отделах мозга, видимые расширения периваскулярных пространств (криблоры), диффузное поражение белого вещества мозга (лейкоареоз), микроинфаркты, церебральные микрокровоизлияния, церебральная атрофия. Эти изменения связывают с глутаматной эксайтотоксичностью, активацией внутриклеточных ферментов и накоплением внутриклеточного Ca^{2+} , повышением синтеза оксида азота и формированием оксидантного стресса, развитием локальной воспалительной реакции, повреждением гематоэнцефалического барьера и церебральными микроциркуляторными нарушениями. Кроме того, в ишемизированных участках головного мозга происходит нарушение ауторегуляции кровотока, поэтому снижение системного артериального давления может вызывать снижение перфузионного давления в зоне церебрального инфаркта и усиливать функциональный дефицит. При этом риск увеличения объема очага ишемии, связанного с гипоперфузией, выше для подкорковых областей, имеющих менее развитую сеть коллатералей [2, 4, 17–20].

Учитывая всё вышеизложенное, “идеальная” первичная и вторичная профилактика инсультов должна включать лечебные программы, направленные не только на купирование основного заболевания (коррекция факторов риска и борьба с артериальной гипертензией, атеросклерозом, васкулитом и др.), но и на восстановление церебральной гемодинамики и повышение толерантности нервной ткани к гипоксии (нейропротекция) [21–24]. Несмотря на отсутствие рандомизированных клинических исследований, доказывающих эффективность препаратов с предполагаемым нейропротективным действием, возможность нейропротекции при инсульте подтверждается экспериментальными данными: установлено, что окклюзия магистральных сосудов вызывает мозговой инфаркт в зоне ишемии только через 20 мин и более, достигая максимального размера через 3 ч, при этом чем моложе подопытное животное, тем больше времени нужно для формирования зоны некроза [25].

До настоящего времени в нашей стране наблюдается возрастание частоты встречаемости острых нарушений мозгового кровообращения, что требует огромных финансовых средств для лечения и реабилитации этой категории пациентов. При назначении медикаментозной терапии врачу стоит учитывать ряд значимых побочных эффектов

тех или иных традиционно используемых лекарственных препаратов. Так, антиагреганты при отсутствии постоянного контроля могут вызывать осложнения (обострение гастрита или язвенной болезни, геморрагии), а использование антикоагулянтов, особенно у больных с обширными инсультами, увеличивает риск геморрагической трансформации ишемического инсульта (ИИ) [9, 10, 13, 23, 26]. При использовании статинов могут развиваться статин-ассоциированные миопатии, новые случаи сахарного диабета и инсулиновая резистентность, гепатопатии, геморрагические инсульты, онкологические заболевания и др. Не случайно Европейское общество атеросклероза предложило термин “непереносимость статинов”, которая может наблюдаться у 10–15% пациентов [27].

Нейропротекторы лишены большинства ограничений, связанных с сопутствующей патологией, тяжестью состояния пациентов, и могут использоваться при любой форме ЦВЗ (острой или хронической). В частности, нейропротекция позволяет прерывать глутамат-кальциевый каскад, разворачивающийся в первые минуты и часы после инсульта и способствующий формированию очагового некроза на фоне ишемии мозга; она обеспечивает прерывание отсроченных механизмов клеточной гибели, таких как гиперпродукция оксида азота, оксидантный стресс, активация микроглии и связанные с ней иммунные сдвиги, локальные воспалительные процессы, нарушение микроциркуляции и проницаемости гематоэнцефалического барьера [1, 3, 21, 28, 29].

Круг потенциальных нейропротекторов включает антиоксиданты, препараты с противовоспалительным эффектом, а также лекарственные соединения, улучшающие трофическое обеспечение нейроматрикса и предотвращающие апоптоз, улучшающие нейропластичность, способствующие активации образования полисинаптических связей и увеличению плотности рецепторов. Применительно к острым формам ЦВЗ, использование нейропротекторов может позволить увеличить период терапевтического окна для проведения активной реперфузии и купировать каскад патологических процессов, инициирующих отсроченную гибель нервных клеток (апоптоз и некроз) в зоне пенумбры [4, 21, 22, 30–32].

Исторически первым (1972 г.) представителем группы ноотропов, который был использован в качестве нейропротектора в терапии ИИ для уменьшения неврологического дефицита и восстановления когнитивных функций, стал препарат пирацетам. Однако в рандомизированных многоцентровых плацебоконтролируемых исследованиях PASS и PASS II было отмечено отсутствие эффективности пирацетама в лечении острого ИИ [22]. До настоящего времени было проведено множество зарубежных и отечественных клинических исследований, посвященных изучению нейропротективного действия лекарственных препаратов. В результате были продемонстрированы определенные

терапевтические эффекты холинергических средств при различных формах ЦВЗ [1]. В идеале, нейропротективная терапия должна предполагать контроль над максимальным числом компонентов ишемического повреждения при ЦВЗ посредством применения препаратов разнонаправленного действия. К числу последних можно отнести антигипоксантами и антиоксидантами, оказывающие эффективное воздействие на церебральную гемодинамику и метаболизм.

В 2022 г. в Российской Федерации был зарегистрирован новый лекарственный препарат из группы нейропротекторов и антиоксидантов – Брейнмакс, в процессе приготовления лекарственной формы которого образуется янтарно-кислый координационный комплекс. Активные компоненты комплекса (этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) и мельдония дигидрат) связаны между собой нековалентным электростатическим межмолекулярным взаимодействием, которое обеспечивает выгодную конформацию молекул компонентов для лучшего связывания с рецепторами и более выраженного действия. Препарат производится в виде раствора для внутривенных и внутримышечных инъекций и капсул. Данный янтарно-кислый координационный комплекс позволяет нивелировать действие окислительного стресса на структуры головного мозга, улучшать энергетический потенциал нейронов и нейроглии, повышать толерантность нервной ткани к гипоксии и контролировать эндотелиальную дисфункцию. Вышеуказанные эффекты препарата Брейнмакс связаны с ингибированием свободнорадикальных процессов, что позволяет стабилизировать клеточные мембраны, активизировать энергосинтезирующие функции митохондрий, модулировать рецепторные комплексы и ионные токи, усиливать связывание эндогенных индукторов патологических реакций, улучшать синаптическую передачу и межнейронное взаимодействие [29, 30].

В целом, спектр фармакологических эффектов препарата реализуется на трех уровнях: митохондриальном (за счет улучшения работы дыхательной цепи), клеточном и сосудистом (индуцирует биосинтез оксида азота в эндотелии кровеносных сосудов, что уменьшает сопротивление периферических кровеносных сосудов и агрегацию тромбоцитов, увеличивает эластичность мембран эритроцитов). Всё это не только позволяет уменьшить ишемическое повреждение нервной ткани, но и способствует нейрорепарации. Синергическое фармакодинамическое взаимодействие компонентов препарата Брейнмакс повышает их нейропротективный потенциал, реализуемый в улучшении когнитивных функций, повышении работоспособности, нормализации психоэмоционального состояния и улучшении сна [29, 30]. Эти данные подтверждаются результатами многоцентрового рандомизированного клинического исследования, результаты которого были опубликованы в статье М.М. Танахан с соавт. В исследовании при сравнении терапевтической эффективности препарата Брейнмакс, ЭМГПС и



Рис. 1. Дизайн исследования.

триметилгидразиния пропионата (ТМГП) у 180 пациентов в остром и раннем восстановительном периоде ИИ выявлено положительное влияние вышеуказанных лекарственных средств на повышение функциональной активности больных, регресс неврологического дефицита, улучшение когнитивных функций [29]. Однако в группе пациентов, у которых применялся препарат Брейнмакс, было обнаружено более значимое улучшение клинического состояния по всем первичным и вторичным критериям оценки эффективности (в частности, по уровню жизнедеятельности, степени неврологического дефицита, восстановлению когнитивных функций). Кроме того, результаты этого исследования свидетельствуют о том, что Брейнмакс обладает благоприятным профилем переносимости и безопасности.

В публикации В.Н. Шишковой и соавт. были проанализированы данные клинического исследования, включавшего 60 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет, перенесших первый ИИ в каротидной или вертебрально-базилярной системе и получавших препарат Брейнмакс. К 25-му дню лечения у пациентов отмечалась значимая положительная динамика в отношении суммарного балла по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), что свидетельствовало об улучшении когнитивных функций на фоне проводимой терапии [30].

На базе 6 исследовательских центров на территории РФ было проведено открытое многоцентровое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата Брейнмакс (капсулы) у пациентов с ИИ в раннем восстановительном периоде.

Материал и методы

В исследование было включено 180 пациентов. Пациенты с ИИ мужского и женского пола в возрасте от 18 до 80 лет включительно, соответствующие критериям включе-

ния и не соответствующие критериям невключения, представленным в табл. 1.

Основные демографические характеристики пациентов приведены в табл. 2.

Участники исследования методом простой рандомизации были распределены в 3 группы (рис. 1). Общая продолжительность исследования для пациента составляла не более 45 дней, из которых период терапии составлял не более 40 дней. Применение исследуемого препарата/препаратов сравнения осуществлялось на фоне базисной терапии в условиях стационара и/или амбулаторно.

Группы были сопоставимы по демографическим, клиническим и лабораторным показателям. Пациенты 1-й группы получали препарат Брейнмакс по 2 капсулы 2 раза в сутки в первой половине дня (до 17:00). Пациенты 2-й группы получали препарат ЭМГПС по 1 таблетке 3 раза в сутки. Пациенты 3-й группы получали препарат ТМГП по 1 капсуле 2 раза в сутки в первой половине дня (до 17:00).

Не разрешалось назначение/применение препаратов и/или биологически активных добавок следующих групп: препаратов, содержащих янтарную кислоту и ее соли (реамберин, ремаксол, цитофлавин); витамина B_6 и/или его производных; антиоксидантов и антигипоксантов; ноотропов.

Первичным критерием оценки эффективности служил средний балл по модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rankin Scale, mRS) к визиту 5. Вторичными критериями оценки эффективности служили:

- средний балл по mRS к визиту 3;
- доля пациентов, у которых к визиту 5 показатель по mRS составил 0–1 балл;
- динамика суммарного балла по шкале инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS);

Таблица 1. Критерии включения и невключения в исследование (приводятся в сокращении)

Критерии включения	Критерии невключения
1. Возраст 18–80 лет включительно* 2. Впервые выявленный ИИ в каротидной или вертебро-базиллярной системе, подтвержденный методами нейровизуализации (КТ/МРТ) 3. Оценка по шкале NIHSS от 3 до 15 баллов (включительно)* 4. Оценка по модифицированной шкале Рэнкина от 3 до 5 баллов (включительно)* 5. Согласие пациента использовать надежные методы контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 3 нед после его окончания 6. Подписание и датирование пациентом формы информированного согласия	1. Повышенная чувствительность к компонентам исследуемого препарата/препаратов сравнения, а также препаратов, содержащих соль янтарной кислоты и витамин В ₆ , сульфитам 2. Наличие противопоказаний или неспособность пациента пройти процедуру КТ/МРТ 3. Наличие любого из следующих нейровизуализационных (КТ/МРТ) признаков: а) внутрисерпное кровоизлияние б) геморрагическая трансформация зоны инфаркта мозга в) субарахноидальное кровоизлияние г) опухоль мозга д) артериовенозная мальформация е) абсцесс мозга ж) аневризма церебральных сосудов з) злокачественное течение инфаркта мозга 4. Повторный ИИ 5. Геморрагический инсульт или инсульт неуточненного характера в анамнезе 6. В анамнезе: хирургическое вмешательство, черепно-мозговая травма в течение 6 мес до скрининга, выраженные когнитивные нарушения, болезнь Паркинсона, наследственно-дегенеративные заболевания центральной нервной системы, демиелинизирующие заболевания нервной системы, перемежающаяся хромота, ампутация конечности или повреждение плечевого или тазобедренного сустава, системные заболевания соединительной ткани, остеоартроз III–IV рентгенологической стадии, хроническая сердечная недостаточность III–IV степени по классификации NYHA, хроническая обструктивная болезнь легких III–IV стадии, неконтролируемый сахарный диабет, ВИЧ, сифилис, гепатит В и/или С, злокачественные новообразования (за исключением пациентов, у которых заболевание не наблюдалось в течение последних 5 лет, пациентов с полностью излеченным базальноклеточным раком кожи или полностью излеченной карциномой <i>in situ</i>), алкоголизм, наркотическая зависимость, злоупотребление психоактивными веществами, шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное расстройство или другая психическая патология 7. Инфаркт миокарда в течение 3 мес до скрининга 8. Нестабильная стенокардия напряжения* 9. Нарушение функции почек (клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Кокрофта–Голта, менее 50 мл/мин)* 10. Нарушение функции печени (АсАТ и/или АлАТ ≥ 2 ВГН и/или общий билирубин $\geq 1,5$ ВГН)* 11. Острые инфекционные заболевания (грипп, ОРВИ и др.) в течение 4 нед до скрининга 12. Другие тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания 13. Нежелание или неспособность пациента соблюдать процедуры протокола (по мнению врача-исследователя) 14. Беременность или период грудного вскармливания 15. Участие в другом клиническом исследовании в течение 3 мес до включения в исследование 16. Прочие условия, которые, по мнению врача-исследователя, препятствовали включению пациента в исследование 17. Время от начала возникновения симптомов острого ИИ до рандомизации более 72 ч** 18. Применение препаратов на основе ЭМГПС или мельдония на протяжении 3 дней подряд и более в течение 2 нед до рандомизации**

* На момент скрининга.

** Дополнительные критерии невключения, оцениваемые на визите рандомизации.

Обозначения: АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспартатаминотрансфераза, ВГН – верхняя граница нормы, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция, NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale (Национальные институты здоровья США), NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов).

Таблица 2. Основные демографические характеристики пациентов в исследовании в целом и при распределении по группам (на момент визита 0)

Показатель	Все пациенты (n = 180)	Брейнмакс (n = 60)	ТМГП (n = 60)	ЭМГПС (n = 60)
Возраст, годы	62,11 ± 8,32	61,47 ± 8,81	62,9 ± 8,88	61,95 ± 7,26
Рост, см	170,25 ± 8,31	170,70 ± 8,01	170,23 ± 9,11	169,82 ± 7,89
Масса тела, кг	76,40 ± 8,37	76,43 ± 7,68	77,07 ± 9,36	75,70 ± 8,07
ИМТ, кг/м ²	26,37 ± 2,29	26,25 ± 2,14	26,6 ± 2,60	26,25 ± 2,12
Мужчины, n (%)	85 (47,22)	31 (51,67)	27 (45,00)	27 (45,00)
Сопутствующие состояния, n (%)	95 (52,78)	29 (48,33)	33 (55,00)	33 (55,00)
АГ, n (%)	83 (47,98)	28 (45,16)	33 (47,14)	22 (53,66)
ИБС, n (%)	19 (10,98)	8 (12,90)	6 (8,57)	5 (12,20)
Фибрилляция предсердий, n (%)	11 (6,36)	5 (8,06)	4 (5,71)	2 (4,88)

Обозначения: АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела.

- динамика суммарного балла по индексу мобильности Ривермид (Rivermead mobility index, RMI);
- динамика суммарного балла по MoCA;
- динамика суммарного балла по батарее тестов для оценки лобной дисфункции;
- динамика клинического состояния по шкале депрессии Бека II;
- динамика клинического состояния по шкале общего клинического впечатления об изменениях (Clinician's Global Impressions of Change, CGI-C).

Для статистического анализа использовалось сертифицированное статистическое программное обеспечение с валированными алгоритмами для выполнения статистических анализов и надлежащего документального оформления (StatSoft Statistica 10.0, IBM SPSS Statistics 22). Уровни значимости и доверительные интервалы рассчитывались как двусторонние, статистическая значимость различий по умолчанию двусторонняя, за уровень значимости было принято 0,05.

Результаты

В результате проведенного исследования во всех группах отмечалась положительная динамика состояния пациентов, которая отразилась в уменьшении средних показателей при оценке по mRS. Статистически значимые изменения показателей по mRS были выявлены при сравнении их динамики между 1-й, 2-й и 3-й группами. По результатам исследования первичной конечной точки, динамика показателей по mRS в группе, получавшей препарат Брейнмакс, к 42-му дню (по завершении курсовой терапии) составила $1,33 \pm 0,88$ балла, в группе ЭМГПС – $0,90 \pm 0,67$ балла, а в группе ТМГП – $0,65 \pm 0,55$ балла (рис. 2). При сравнении медианы изменения суммы баллов по mRS по визитам относительно исходного уровня уже начиная с визита 3 (с 15-го дня) отмечались статистически достоверные различия динамики показателей между группами. На фоне терапии наблюдалась нарастающая положительная динамика, наиболее выраженная в группе, получавшей Брейнмакс.

Таким образом, курсовая терапия янтарно-кислым координационным комплексом Брейнмакс с высокой степенью достоверности привела к более выраженному терапевтическому эффекту, чем терапия каждым из монопрепаратов по отдельности. Брейнмакс доказанно более значимо влиял на улучшение неврологического статуса пациентов после перенесенного ИИ, уровень дееспособности и мобильности пациентов в раннем восстановительном периоде, способствовал снижению степени инвалидизации пациентов: на фоне применения препарата было достигнуто достоверное уменьшение нарушений жизнедеятельности более чем в 2 раза уже после 1-го курса терапии.

Также в исследовании оценивалась доля пациентов, у которых был достигнут показатель 0–1 балл по mRS к 42-му дню (к концу курсового лечения): в группе, получавшей Брейнмакс, доля пациентов с показателем 0–1 балл по

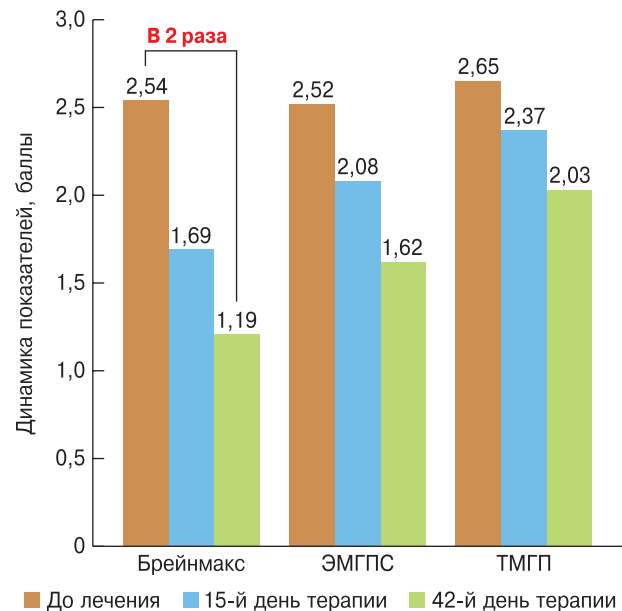


Рис. 2. Динамика показателей (сумма баллов) по mRS в группах. Здесь и на рис. 3–7: $p < 0,00001$.

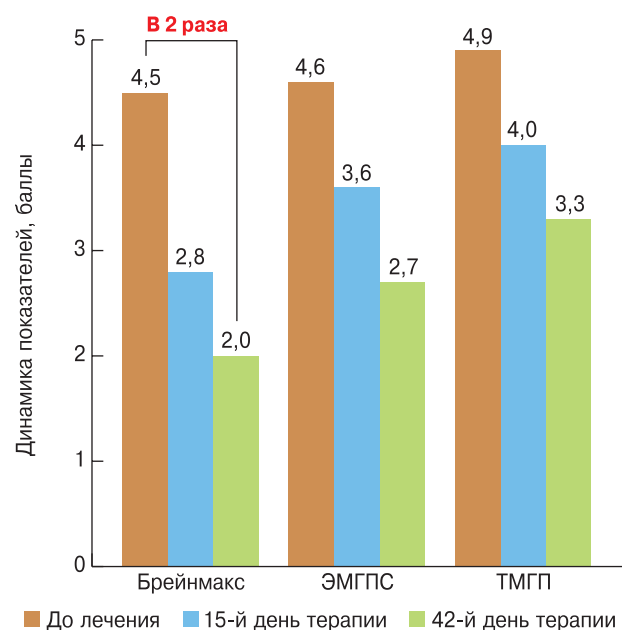


Рис. 3. Динамика среднего суммарного балла по NIHSS.

mRS составила 54,24% (32 пациента), из них 0 баллов был достигнут у 17 пациентов (28,81%), 1 балл – у 15 (25,42%). В группе, получавшей ЭМГПС, доля пациентов с показателем 0–1 балл по mRS составила 31,67% (19 пациентов), из них 0 баллов был достигнут у 5 пациентов (8,33%), 1 балл – у 14 (23,33%). В группе, получавшей ТМГП, доля пациентов с показателем 0–1 балл по mRS составила 10% (6 пациентов), из них 0 баллов был достигнут у 1 пациента (1,67%), 1 балл – у 5 (8,33%). Таким образом, показатель 0 баллов (отсутствие симптомов) уже после 1-го курса терапии в основной группе был достигнут более чем у 1/3 пациентов,

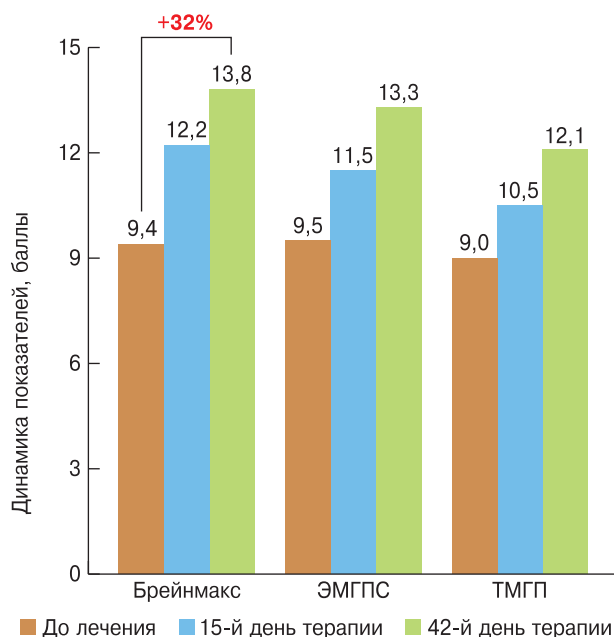


Рис. 4. Динамика среднего суммарного балла по RMI.

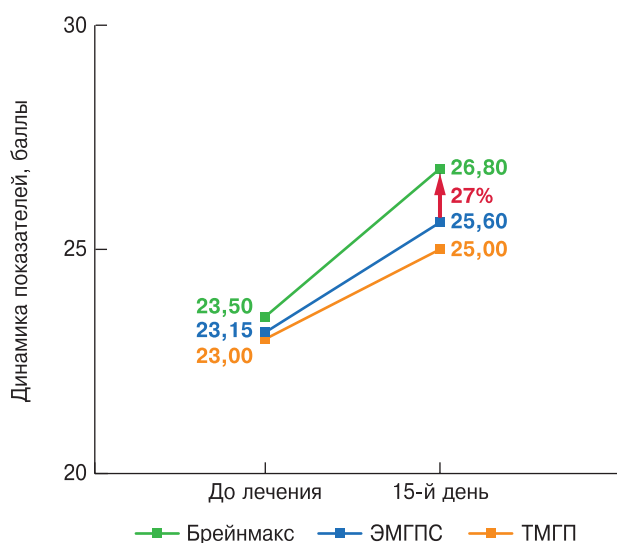


Рис. 5. Динамика среднего суммарного балла по MoCA.

а показатель 1 балл (отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, пациент способен выполнять все повседневные обязанности) после курсового лечения был достигнут у 1/4 пациентов, т.е. более половины пациентов основной группы смогли практически полностью вернуть утраченные навыки и качество жизни уже через 6 нед.

В группе, получавшей препарат Брейнмакс, по результатам оценки суммарного балла по NIHSS показателей чувствительности, двигательной активности, качества речи была отмечена нарастающая положительная динамика на фоне курсового лечения (рис. 3), достоверно более выраженная в сравнении с группами пациентов, получавших традиционную терапию. Так, в группе препарата Брейнмакс и в группах препаратов сравнения ЭМГПС и ТМГП к окончанию

терапии наблюдалось статистически значимое уменьшение степени тяжести состояния пациентов. При этом прием препарата Брейнмакс привел к более выраженному уменьшению степени тяжести заболевания в раннем восстановительном периоде инсульта: было достигнуто достоверное снижение показателей степени тяжести более чем в 2 раза в сравнении с группами, получавшими терапию монопрепаратами уже после первого курса терапии.

Изменения динамики суммарного балла по RMI оценивались по результатам, полученным в середине и в конце курсового лечения, относительно данных на старте терапии. Так, в группе, получавшей Брейнмакс, статистически достоверные различия с двумя другими группами отмечались уже начиная с визита 3 (с 15-го дня) (рис. 4). Прием препарата Брейнмакс на 6-й неделе терапии сопровождался более выраженной динамикой суммарного балла по RMI, что свидетельствовало об увеличении степени мобильности пациентов с ИИ в раннем восстановительном периоде на фоне проводимой терапии. По сравнению с терапией препаратами ЭМГПС и ТМГП в основной группе количество пациентов, отмечавших отсутствие сложностей с передвижением и выполнением повседневных дел, было на 32% больше, чем в группах сравнения.

По результатам исследования когнитивной сферы по MoCA отмечалась выраженная, статистически значимая разница уже начиная с 15-го дня терапии: в группе, получавшей Брейнмакс, средний показатель составил $26,78 \pm 2,29$ балла, в группе ЭМГПС – $25,62 \pm 2,89$ балла, в группе ТМГП – $25,13 \pm 2,27$ балла (рис. 5). Несмотря на то что улучшение когнитивных функций отмечалось у пациентов всех 3 групп на фоне проводимого лечения, для янтарно-кислого координационного комплекса Брейнмакс был получен более выраженный терапевтический эффект по сравнению с монопрепаратами: Брейнмакс на 27% эффективнее восстанавливал когнитивные функции уже через 15 дней лечения.

При анализе суммарного балла по батарее тестов для оценки лобной дисфункции в группе, получавшей Брейнмакс, была отмечена нарастающая положительная динамика на фоне курсовой терапии (рис. 6), достоверно более выраженная по сравнению с группами пациентов, получавших лечение монопрепаратами. По этому показателю препарат Брейнмакс уже к 42-му дню лечения оказался на 20% эффективнее по сравнению с традиционной терапией.

Изменения показателей по шкале депрессии Бека оценивались по результатам, полученным в середине и в конце лечения, относительно данных на старте терапии, в сравнении с результатами, полученными на визите рандомизации (визит 1). Несмотря на то что пациенты, включенные в исследование, характеризовались незначительным уровнем депрессии, статистически достоверные различия между группами при сравнении динамики суммарного балла по

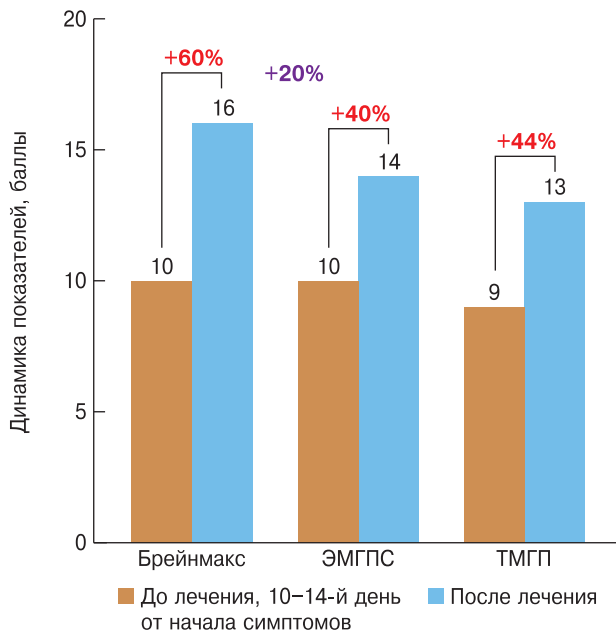


Рис. 6. Динамика суммарного балла по батарее тестов для оценки лобной дисфункции.

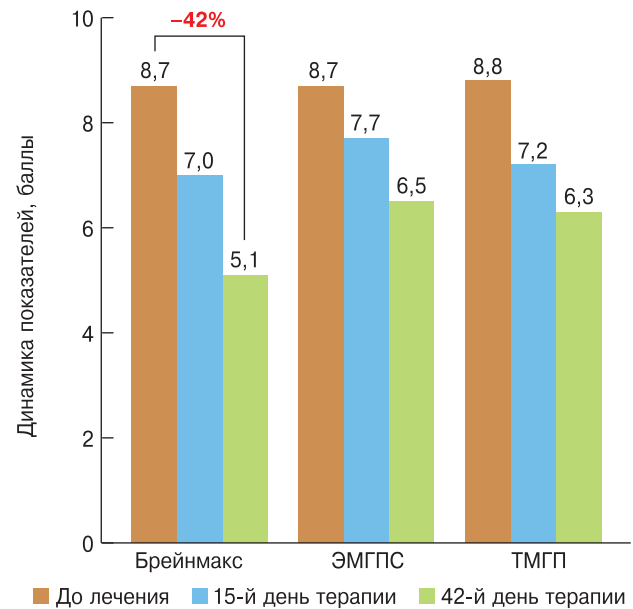


Рис. 7. Динамика среднего суммарного балла по шкале депрессии Бека.

шкале депрессии Бека отмечались уже начиная с визита 3 (середина курсовой терапии, 15-й день) (рис. 7).

При оценке по шкале CGI-C также были установлены статистически достоверные различия между группами на 15-й и 42-й дни терапии (в середине и в конце курсового лечения). Так, во всех группах отмечалась положительная динамика в отношении изменения состояния пациентов, оцениваемого по шкале CGI-C, при этом между группой, получавшей препарат Брейнмакс, и группами, получавшими препараты сравнения, наблюдалась статистически значимая разница по доле пациентов, у которых было достигнуто значительное или заметное улучшение клинического состояния, что свидетельствовало о более выраженном влиянии янтарно-кислого координационного комплекса Брейнмакс на динамику клинического состояния у пациентов с ИИ в раннем восстановительном периоде.

Оценка безопасности. В результате межгруппового сравнения по наличию нежелательных явлений (НЯ), степени тяжести НЯ, причинно-следственной связи НЯ с терапией, исходу НЯ между сопоставляемыми группами не выявлено статистически значимых различий. Таким образом, терапия препаратом Брейнмакс характеризуется высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью. Доля пациентов с зарегистрированными случаями НЯ в популяции составила 4,44%. Среди зарегистрированных НЯ 100% были легкой степени тяжести: пациенты отмечали головную боль (половина случаев НЯ), тошноту (в 20% случаев НЯ), а также единичные жалобы на головокружение (в 10% случаев НЯ), боль в животе (10% случаев НЯ), сонливость (10% случаев НЯ). Жалобы носили транзиторный характер и не требовали отмены лечения. Анализ частоты

исходов НЯ у пациентов показал, что “выздоровление без последствий” отмечалось в 100% случаев (10/10). В результате межгруппового сравнения по наличию НЯ и причинно-следственной связи не было выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами. В ходе исследования не было зарегистрировано случаев серьезных НЯ. Летальных исходов в течение всего периода исследования не было.

Обсуждение

В проведенном клиническом исследовании продемонстрировано, что препарат Брейнмакс оказывал положительное влияние на состояние пациентов с ИИ в раннем восстановительном периоде в отношении уровня дееспособности, мобильности, когнитивных нарушений, депрессии, клинического статуса.

Лекарственный препарат Брейнмакс по сравнению с препаратами ЭМГПС и ТМГП оказывал более выраженное положительное влияние на динамику клинического состояния пациентов с ИИ в раннем восстановительном периоде. Выявляемый клинический эффект в отношении неврологического статуса пациентов свидетельствует о синергизме действия компонентов препарата, направленного на снижение выраженности неврологических нарушений.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что по сравнению с терапией препаратами ЭМГПС и ТМГП применение препарата Брейнмакс у пациентов с ИИ в раннем восстановительном периоде приводило к более выраженному, статистически значимому уменьшению степени тяжести заболевания, улучшению когнитивных функций, снижению уровня депрессии. Также применение препарата Брейнмакс достоверно способствовало улучшению де-

способности и повышению степени мобильности пациентов, превосходя эффект монотерапии препаратами ЭМГПС и ТМГП.

Результаты исследования показали, что терапия препаратом Брейнмакс характеризуется высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью. Препарат Брейнмакс не оказывал влияния на жизненно важные функции организма. При этом профиль безопасности янтарнокислого координационного комплекса Брейнмакс оказался сопоставимым с таковым препаратов сравнения – ЭМГПС и ТМГП.

Заключение

Многообразие этиологических факторов, вызывающих развитие ЦВЗ, усложняет задачу дифференциальной диагностики их отдельных патогенетических форм, возможность прогнозировать острое нарушение мозгового кровообращения и определить главный вектор терапевтического воздействия. В связи с этим “конструирование” элементов комплексной терапии больных данной категории напрямую связано с современными представлениями о механизмах повреждающего действия церебральной ишемии, а приоритеты медикаментозной терапии определяются коморбидностью, стадией заболевания и направлены на первичную и вторичную профилактику инсультов [33, 34].

Принцип раннего использования нейропротекторов при инсультах предполагает воздействие на основную мишень, которой является область ишемической полушария. Именно в ней возможно восстановление структуры и функций поврежденной нервной ткани. Актуальная интерпретация патогенеза ЦВЗ требует обязательного назначения пациентам с этой патологией современных антигипоксантов (Брейнмакс) длительными курсами (2–3 мес) для увеличения толерантности жизненно важных тканей (миокард, вещество мозга) к гипоксии. **Терапия препаратом Брейнмакс обеспечивает восстановление утраченных функций, снижение степени инвалидизации, уменьшение бремени острого нарушения мозгового кровообращения для пациента, его семьи и государства вне зависимости от пола, возраста и наличия коморбидной патологии.**

Конфликт интересов. Клиническое исследование проводилось при поддержке компании ООО “Промомед РУС”. Спонсор не оказывал влияния на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

Список литературы

1. Камчатнов П.Р., Абусуева Б.А., Евзельман М.А., Есин Р.Г., Коляк Е.В., Новикова Л.Б., Приказчиков С.В., Рябов А.Г., Умарова Х.Я., Бойко А.Н. Эффективность церетона при остром ишемическом инсульте (результаты исследования СОЛНЦЕ). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012;112(3-2):10-4.
2. Путилина М.В. Современные представления о болезни мелких сосудов головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019;119(11):65-73.
3. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарниссов Я.Р., Бодыхов М.К., Кичук И.В., Гудкова Ю.В., Солдатенкова Т.Д., Кон-

- драшова Т.Т., Калинина Е.В., Новичкова М.Д., Кербилов О.Б. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. Инсульт 2006;18:47-54.
4. Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А. Первичная профилактика инсульта. М.: Медицина; 2006: 12-6.
5. Табеева Г.Р., Калимеева Е.Ю., Коберская Н.Н., Гереева С.И. Возможности терапии ранних проявлений хронической ишемии головного мозга: результаты программы “ПРО-ФИЛЬ”. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2017;9(3):36-41.
6. Bhattacharya P, Taraman S, Shankar L, Chaturvedi S, Madhavan R. Clinical profiles, complications, and disability in cocaine-related ischemic stroke. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 2011 Sep-Oct;20(5):443-9.
7. European Stroke Initiative recommendations for stroke management. European Stroke Council, European Neurological Society and European Federation of Neurological Societies. Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland) 2000 Sep-Oct;10(5):335-51.
8. Kim YJ, Kwon HK, Lee JM, Cho H, Kim HJ, Park HK, Jung NY, San Lee J, Lee J, Jang YK, Kim ST, Lee KH, Choe YS, Kim YJ, Na DL, Seo SW. Gray and white matter changes linking cerebral small vessel disease to gait disturbances. Neurology 2016 Mar;86(13):1199-207.
9. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002 Jan;324(7329):71-86.
10. Goldstein LB. Novel platelet antiaggregants and the changing landscape of stroke prevention. The Lancet. Neurology 2011 Aug;10(8):678-80.
11. Penado S, Cano M, Acha O, Hernández JL, Riancho JA. Atrial fibrillation as a risk factor for stroke recurrence. The American Journal of Medicine 2003 Feb;114(3):206-10.
12. Pinter D, Ritchie SJ, Doubal F, Gattlinger T, Morris Z, Bastin ME, Del C Valdés Hernández M, Royle NA, Corley J, Muñoz Maniega S, Pattie A, Dickie DA, Staals J, Gow AJ, Starr JM, Deary IJ, Enzinger C, Fazekas F, Wardlaw J. Impact of small vessel disease in the brain on gait and balance. Science Reports 2017 Jan;7:41637.
13. Qureshi AI, Chaudhry SA, Hassan AE, Zacharatos H, Rodriguez GJ, Suri MF, Lakshminarayan K, Ezzeddine MA. Thrombolytic treatment of patients with acute ischemic stroke related to underlying arterial dissection in the United States. Archives of Neurology 2011 Dec;68(12):1536-42.
14. van der Holst HM, van Uden IW, Tuladhar AM, de Laat KF, van Norden AG, Norris DG, van Dijk EJ, Rutten-Jacobs LC, de Leeuw FE. Factors associated with 8-year mortality in older patients with cerebral small vessel disease: the Radboud University Nijmegen Diffusion Tensor and Magnetic Resonance Cohort (RUN DMC) study. JAMA Neurology 2016 Apr;73(4):402-9.
15. Zanon Zotin MC, Sveikata L, Viswanathan A, Yilmaz P. Cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment: from diagnosis to management. Current Opinion in Neurology 2021 Apr;34(2):246-57.
16. Smith EE, O'Donnell M, Dagenais G, Lear SA, Wielgosz A, Sharma M, Poirier P, Stotts G, Black SE, Strother S, Noseworthy MD, Benavente O, Modi J, Goyal M, Batool S, Sanchez K, Hill V, McCreary CR, Frayne R, Islam S, DeJesus J, Rangarajan S, Teo K, Yusuf S; PURE Investigators. Early cerebral small vessel disease and brain volume, cognition, and gait. Annals of Neurology 2015 Feb;77(2):251-61.
17. Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: a road map on key definitions and current concepts. International Journal of Stroke 2016 Jan;11(1):6-18.
18. Chen H, Zhang M, Liu G, Wang X, Wang Z, Ma H, Pan Y, Wang D, Wang Y, Feng T. Effect of small vessel disease burden and lacunes on gait/posture impairment in Parkinson's disease. Neurological Sciences 2020 Dec;41(12):3617-24.

19. Lau KK, Li L, Schulz U, Simoni M, Chan KH, Ho SL, Cheung RTF, Küker W, Mak HKF, Rothwell PM. Total small vessel disease score and risk of recurrent stroke: validation in 2 large cohorts. *Neurology* 2017;88(24):2260-7.
20. Meseguer E, Lavallée PC, Mazighi M, Labreuche J, Cabrejo L, Olivot JM, Abboud H, Slaoui T, Lapergue B, Guidoux C, Klein IF, Touboul PJ, Amarenco P. Yield of systematic transcranial Doppler in patients with transient ischemic attack. *Annals of Neurology* 2010 Jul;68(1):9-17.
21. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Курамшина Д.Б. Молекулярно-биологические основы нейропротекторных эффектов магния. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2011;111(12):90-101.
22. De Deyn PP, Reuck JD, Deberdt W, Vlietinck R, Orgogozo JM. Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. Members of the Piracetam in Acute Stroke Study (PASS) Group. *Stroke* 1997 Dec;28(12):2347-52.
23. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001 May;285(19):2486-97.
24. Gentile NT, Seftchick MW, Huynh T, Kruus LK, Gaughan J. Decreased mortality by normalizing blood glucose after acute ischemic stroke. *Academic Emergency Medicine* 2006 Feb;13(2):174-80.
25. Fluri F, Schuhmann MK, Kleinschnitz C. Animal models of ischemic stroke and their application in clinical research. *Drug Design, Development and Therapy* 2015 Jul;9:3445-54.
26. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, Dhaliwal R, Henderson WR, Chittock DR, Finfer S, Talmor D. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009 Apr;180(8):821-7.
27. Дядык А.И., Куглер Т.Е., Сулиман Ю.В., Зборовский С.Р., Здиховская И.И. Побочные эффекты статинов: механизмы развития, диагностика, профилактика и лечение. *Архив внутренней медицины* 2018;8(4):266-76.
28. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Оксидантный стресс и основные направления нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения. *Неврологический журнал* 2007;4:1-5.
29. Танашян М.М., Раскуражев А.А., Заславская К.Я., Кузнецова П.И. Новые возможности нейропротективной терапии пациентов в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Терапевтический архив* 2022;94(6):748-55.
30. Шишкова В.Н., Капустина Л.А., Имамгаязова К.Э. Современный взгляд на перспективы медикаментозной терапии в постинсультной нейрореабилитации. *Медицинский совет* 2022;16(11):8-17.
31. Maiti R, Agrawal N, Dash D, Pandey B. Effect of pentoxifylline on inflammatory burden, oxidative stress and platelet aggregability in hypertensive type 2 diabetes mellitus patients. *Vascular Pharmacology* 2007 Aug-Sep;47(2-3):118-24.
32. Путилина М.В. Особенности комбинированной нейропротекторной терапии острых нарушений мозгового кровообращения. *Русский медицинский журнал* 2009;4:261-6.
33. Schnohr P, Lange P, Scharling H, Jensen JS. Long-term physical activity in leisure time and mortality from coronary heart disease, stroke, respiratory diseases, and cancer. The Copenhagen City Heart study. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 2006 Apr;13(2):173-9.
34. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. The Lancet* 1998 Oct;352(9136):1245-51.

Early Diagnosis and Rational Treatment of Cerebrovascular Diseases as Part of Contemporary Strategy of Primary and Secondary Stroke Prevention

S.A. Zhivolupov and I.N. Samartsev

Stroke is one of the leading causes of mortality and disability worldwide. Over the past years rapid progress in neurosciences has been accompanied by significant evolution of ideas about the etiology and pathogenic mechanisms of stroke, as well as the therapeutic approaches to the management of stroke patients. The present study describes a number of theoretical and practical aspects of managing patients with vascular brain diseases referring to the results of multicenter clinical trials and experience of the leading experts, which stress the importance of early diagnosis of various cerebrovascular disorders. A detailed review of pharmacological treatment of patients with cerebrovascular pathology is provided. The importance of application of drugs with a neuroprotective potential is demonstrated, especially of antihypoxants with pleiotropic action (Brainmax).

Key words: stroke, treatment, prevention, neuroprotection, Brainmax.