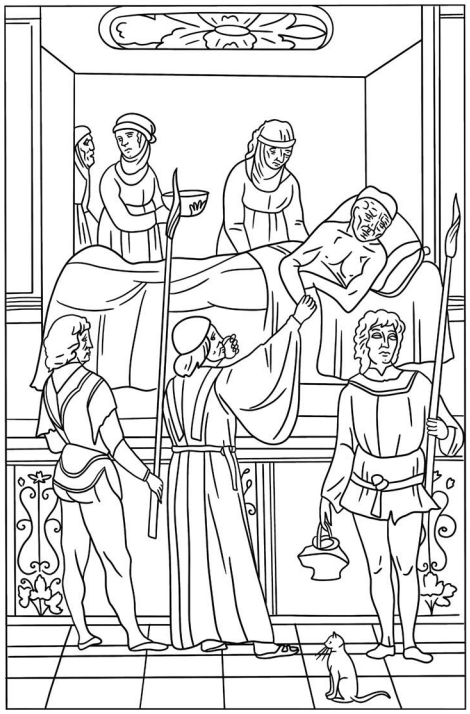
TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)
ISSN 2309-5342 (ONLINE)



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

РЕПРИНТ

Новые возможности нейропротективной терапии пациентов в остром и раннем восстановительном периоде

М.М. Танашян, А.А. Раскуражев, К.Я. Заславская, П.И. Кузнецова, И.Ю. Меркулова

Статья опубликована в №6, 2022 г.

CONSILIUM MEDICUM | OmniDoctor

https://doi.org/10.26442/00403660.2022.06.201743

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Новые возможности нейропротективной терапии пациентов в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта

М.М. Танашян[1], А.А. Раскуражев[1], К.Я. Заславская[2], П.И. Кузнецова✉[1], И.Ю. Меркулова[3]

[1]ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия;
[3]ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность и безопасность препарата Брейнмакс® в сравнении с препаратами этилметилгидроксипиридина сукцината и триметилгидразиния пропионата у пациентов с ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периоде.

Материалы и методы. Открытое многоцентровое рандомизированное исследование включало 180 пациентов в возрасте 18–80 лет (средний возраст 60,91±7,66 года, мужчин 47,8%) с ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периоде (NIHSS от 3 до 15 баллов). Пациенты рандомизированы для получения препарата Брейнмакс®, ЭМГПС и триметилгидразиния пропионат в равном соотношении (n=60). Препараты вводились в течение 10 дней внутривенно капельно с последующим переходом на внутримышечное введение в течение 14 дней. Эффективность оценивали по следующим шкалам: модифицированная шкала Рэнкина, NIHSS, по индексу мобильности Ривермид, по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA). Оценка безопасности проводилась по наличию и структуре нежелательных явлений.

Результаты. Средний балл по модифицированной шкале Рэнкина к Визитам 3 (10-й день) и 5 (25-й день) для группы, получавшей препарат Брейнмакс®, составил 2,41±0,85 и 1,44±0,91 балла, для группы, получавшей препарат ЭМГПС, – 2,87±0,68 и 2,18±0,85 балла, а для группы, получавшей триметилгидразиния пропионат, – 2,87±0,50 и 2,55±0,70 балла соответственно, что отражает лучший функциональный исход в группе Брейнмакс® (p<0,05). Сравнение показателей когнитивной функции также продемонстрировало статистически значимые различия между группами препаратов Брейнмакс® и ЭМГПС. Оценка по тесту MoCA показала, что применение препарата Брейнмакс® на 20% эффективнее восстанавливает когнитивные функции (по сравнению с монопрепаратами).

Заключение. В настоящем исследовании подтверждается превосходство комбинированной терапии Брейнмаксом над монотерапией каждым из компонентов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, Брейнмакс, когнитивная функция, цереброваскулярные заболевания

Для цитирования: Танашян М.М., Раскуражев А.А., Заславская К.Я., Кузнецова П.И., Меркулова И.Ю. Новые возможности нейропротективной терапии пациентов в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Терапевтический архив. 2022;94(6):748–755. DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201743

ORIGINAL ARTICLE

New opportunities for neuroprotective therapy of patients in the acute and early recovery period of ischemic stroke

Marine M. Tanashyan[1], Anton A. Raskurazhev[1], Kira Ia. Zaslavskaya[2], Polina I. Kuznetsova✉[1], Irina Yu. Merkulova[3]

[1]Scientific Center of Neurology, Moscow, Russia;
[2]Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia;
[3]Medical University "Reaviz", Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy and safety of Brainmax® in comparison with ethylmethylhydroxypyridine succinate and trimethylhydrazinium propionate in patients with ischemic stroke in the acute and early recovery period.

Materials and methods. An open multicenter randomized study included 180 patients aged 18–80 years (mean age 60.91±7.66 years, men 47.8%) with ischemic stroke in the acute and early recovery period (NIHSS from 3 to 15 points). Patients were randomized to receive Brainmax®, ethylmethylhydroxypyridine succinate and trimethylhydrazinium propionate in an equal ratio (n=60). The drugs were administered intravenously for 10 days, followed by a transition to intramuscular injection for 14 days. Efficacy was assessed using the following scales: Modified Rankin Scale, NIHSS, Rivermead Mobility Index, Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA). Safety assessment was carried out according to the presence and structure of adverse events.

Results. The mean Modified Rankin Scale score for Visits 3 (day 10) and 5 (day 25) for the group treated with Brainmax® was 2.41±0.85 and 1.44±0.91 points, for the group EMHPS – 2.87±0.68 and 2.18±0.85 points, and for the group receiving trimethylhydrazinium propionate – 2.87±0.50 and 2.55±0.70 points respectively, which reflects the best functional outcome in the Brainmax® group (p<0.05). Comparison of cognitive function indicators also showed statistically significant differences between the groups of drugs Brainmax® and ethylmethylhydroxypyridine succinate. Evaluation according to the MoCA test showed that the use of Brainmax® is 20% more effective in restoring cognitive functions (compared to monodrugs).

Conclusion. The present study confirms the superiority of combination therapy with Brainmax® over monotherapy with each of the components.

Keywords: Ischemic stroke, Brainmax, cognitive function, cerebrovascular disease

For citation: Tanashyan MM, Raskurazhev AA, Zaslavskaya KIa, Kuznetsova PI, Merkulova IYu. New opportunities for neuroprotective therapy of patients in the acute and early recovery period of ischemic stroke. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(6):748–755. DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201743

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Кузнецова Полина Игоревна –** канд. мед. наук, науч. сотр., врач-невролог 1-го неврологического отд-ния ФГБНУ НЦН. Тел.: +7(926)142-46-48; e-mail: angioneurology0@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4626-6520

Танашян Маринэ Мовсесовна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, рук. 1-го неврологического отд-ния ФГБНУ НЦН. ORCID: 0000-0002-5883-8119

✉**Polina I. Kuznetsova.** E-mail: angioneurology0@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4626-6520

Marine M. Tanashyan. ORCID: 0000-0002-5883-8119

 https://doi.org/10.26442/00403660.2022.06.201743

Введение

Ишемический инсульт (ИИ) на сегодняшний день остается одной из главных причин инвалидизации и смертности и является важнейшей медико-экономической проблемой. Так, в 2017 г., по оценкам ряда исследователей [1], мировые прямые и непрямые затраты, связанные с инсультом, составили 891 млрд дол. США [2]. Современная стратегия терапии острого ИИ включает два основных направления – реперфузию (внутривенная медикаментозная тромболитическая терапия, механическая тромбэкстракция, этапная реперфузия) и нейропротекцию [3]. Последняя до сих пор остается своеобразным «камнем преткновения» в среде отечественных и зарубежных специалистов по цереброваскулярной патологии вследствие недостаточной убедительности с позиции доказательной медицины. Вместе с тем накопленный за несколько десятилетий положительный клинический и фундаментальный опыт использования этой группы препаратов является основанием для продолжения их изучения, включения препаратов данной группы в клинические рекомендации по лечению ИИ и широкого применения для реабилитации пациентов с различной цереброваскулярной патологией.

За последнее время вырос интерес международного научного сообщества к нейропротекции вообще и при инсульте в частности. Так, с 2016 г. количество публикаций по запросу «инсульт и нейропротекция» ежегодно превышает 1000, а общее число статей в базе данных PubMed, посвященных этой проблеме, достигает 16 тыс.

Следует обратить внимание, однако, что существенная часть упомянутых публикаций относится к фундаментальным (и экспериментальным) исследованиям, результаты которых, к сожалению, нечасто достигают «постели больного»: тем ценнее реальный клинический опыт, базирующийся не только на патобиохимических маркерах, но и на интегративных показателях, отражающих раннее восстановление утраченных в результате ИИ функций.

Одну из ключевых ролей в патогенезе поражения клеток при ИИ играет оксидативный стресс, последствия которого включают апоптоз, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, нейровоспаление, отек, аутофагию и другие патофизиологические механизмы [4]. Перспективным в этом отношении представляется использование препаратов с плейотропным действием, которые потенциально могут оказывать влияние на несколько патогенетических аспектов поражения нейронов при ИИ – иными словами, осуществлять нейропротекцию.

В Российской Федерации в 2022 г. зарегистрирован новый лекарственный препарат из группы нейропротекторов и антиоксидантов – Брейнмакс®, представляющий оригинальную комбинацию двух лекарственных препаратов: этилметилгидроксипиридина сукцината – ЭМГПС (100 мг/мл) и мельдония дигидрата (100 мг/мл) в виде раствора для внутривенных и внутримышечных инъекций [5]. Широкий спектр фармакологических эффектов входящих в его состав компонентов, реализуемый на трех уровнях – нейрональном, сосудистом и метаболическом, лежит в основе нейропротекторных, нейроактивирующих, а также нейровосстановительных эффектов лекарственного препарата. При этом сочетание мельдония и ЭМГПС, объединенных в единой лекарственной форме, приводит к синергическому фармакодинамическому взаимодействию двух компонентов, что повышает нейропротекторную активность лекарственного средства [6]. При применении комбинированного лекарственного препарата Брейнмакс® оказываемые антиамнестический, противогипоксический, антиоксидантный и противоишемический эффекты двух действующих веществ превосходят фармакологический эффект каждого из компонентов, применяемых в отдельности [5, 6]. Действие препарата направлено на оптимизацию работы клетки, восстановление процессов доставки кислорода в саму клетку и его потребления даже в условиях вынужденной гипоксии.

Интересными представляются результаты клинического исследования III фазы отечественного препарата Брейнмакс®. Ниже приведены методология и результаты исследования эффективности и безопасности препарата Брейнмакс® в сравнении с препаратами ЭМГПС и триметилгидразиния пропионат у пациентов с ИИ в остром и раннем восстановительном периоде в соответствии с отчетом о результатах клинического исследования лекарственного препарата Брейнмакс® [7].

Материалы и методы

Открытое многоцентровое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата Брейнмакс®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия), в сравнении с препаратами ЭМГПС, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, и триметилгидразиния пропионат, раствор для внутривенного, внутримышечного и парабульбарного введения, у пациентов с ИИ в остром и раннем восстановительном периоде (далее – Исследование) проведено в сроки с 24.07.2020 по 30.06.2021. Исследование проводилось в шести исследовательских центрах на территории РФ.

В исследовании скринированы и рандомизированы 180 пациентов, критерии включения и невключения представлены в **табл. 1**.

Участники исследования методом простой рандомизации распределялись на 3 группы. Пациенты 1-й группы получали исследуемый препарат Брейнмакс®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения: в первые 10 дней – по 5 мл (500 мг + 500 мг) 1 раз в сутки внутривенно капельно; далее в течение 14 дней – по 5 мл (500 мг + 500 мг) 2 раза в сутки внутримышечно (2-е введение препарата осуществлялось до 17:00). Пациенты 2-й группы получали исследуемый препарат ЭМГПС, раствор для внутривенного

Информация об авторах / Information about the authors

Раскуражев Антон Алексеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-невролог 1-го неврологического отд-ния ФГБНУ НЦН. ORCID: 0000-0003-0522-767X

Anton A. Raskurazhev. ORCID: 0000-0003-0522-767X

Заславская Кира Яковлевна – ассистент каф. биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID: 0000-0002-7348-9412

Kira Ia. Zaslavskaya. ORCID: 0000-0002-7348-9412

Меркулова Ирина Юрьевна – ассист. каф. внутренних болезней. ORCID: 0000-0001-5849-1891

Irina Yu. Merkulova. ORCID: 0000-0001-5849-1891

Таблица 1. **Критерии включения и невключения в Исследование (приводятся в сокращении)**
Table 1. **Criteria for inclusion and non-inclusion in the Study (given in abbreviation)**

Критерии включения
1. Возраст 18–80 лет включительно*
2. Впервые выявленный ИИ в каротидной или вертебро-базилярной системе, подтвержденный методами нейровизуализации (КТ/МРТ)
3. Оценка по шкале NIHSS от 3 до 15 баллов (включительно)*
4. Оценка по mRS 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
Критерии невключения
1. Повышенная чувствительность к компонентам исследуемого препарата/препаратов сравнения, а также препаратов, содержащих соль янтарной кислоты и витамин B_6, сульфитам
2. Наличие противопоказаний или неспособность пациента пройти процедуру КТ/МРТ
3. Наличие любого из следующих нейровизуализационных (КТ/МРТ) признаков: a) внутричерепное кровоизлияние; b) геморрагическая трансформация зоны инфаркта мозга; c) субарахноидальное кровоизлияние; d) опухоль мозга; e) артериовенозная мальформация; f) абсцесс мозга; g) аневризма церебральных сосудов; h) 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 ЦНС, демиелинизирующие заболевания нервной системы, перемежающаяся хромота, ампутация конечности или повреждение плечевого или тазобедренного суставов, 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 B и/или C, 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 *in situ*), 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 (аспартатаминотрансфераза и/или аланинаминотрансфераза ≥2 ВГН и/или общий билирубин ≥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 (для женщин)
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†

Примечание. КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, ЦНС – центральная нервная система, NYHA – Классификация Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, ВГН – верхняя граница нормы, ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; *на момент скрининга, †дополнительные критерии невключения, оцениваемые на Визите рандомизации.

и внутримышечного введения: в первые 10 дней – по 10 мл (500 мг) 1 раз в сутки внутривенно капельно; далее в течение 14 дней – по 5 мл (250 мг) 3 раза в сутки внутримышечно. Пациенты 3-й группы получали исследуемый триметилгидразиния пропионат, раствор для внутривенного, внутримышечного и парабульбарного введения: в первые 10 дней – по 5 мл (500 мг) 1 раз в сутки внутривенно капельно, далее в течение 14 дней – по 5 мл (500 мг) 1 раз в сутки внутримышечно (введение препарата осуществлялось до 17:00).

Основные демографические характеристики пациентов приведены в **табл. 2**.

В анализ безопасности включены данные 179 пациентов, прошедших клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Группы сопоставимы по демографическим, клиническим и лабораторным показателям. Схема распределения пациентов по группам представлена на **рис. 1**.

Общая продолжительность исследования для пациента составляла не более 28 дней, из которых период терапии составлял не более 24 дней (10 дней – внутривенно, далее 14 дней – внутримышечно). Графическая схема исследования представлена на **рис. 2**.

Применение исследуемого препарата и препаратов сравнения осуществлялось на фоне базисной терапии. Внутривенное введение исследуемого препарата и препаратов сравнения осуществлялось в условиях стационара, внутримышечное введение – в условиях стационара и/или амбулаторно. 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.

 https://doi.org/10.26442/00403660.2022.06.201743

Таблица 2. **Основные демографические и общеклинические характеристики пациентов в Исследовании в целом и при распределении по группам (на момент Визита 0)**

Table 2. **Basic demographic and general clinical characteristics of patients in the Study as a whole and by grouping (at the time of Visit 0)**

Показатель	Все пациенты (n=180)	Группа Брейнмакс® (*n*=60)	Группа ЭМГПС (*n*=60)	Группа триметилгидразиния пропионат (*n*=60)
Возраст, лет	60,91±7,66	61,45±7,98	60,47±8,19	60,80±6,85
Рост, см	170,19±7,88	169,23±7,60	169,27±8,22	172,08±7,61
Вес, кг	80,37±10,19	80,85±10,41	78,76±10,54	81,49±9,56
ИМТ, кг/м^2	27,73±2,90	28,26±3,50	27,41±2,26	27,52±2,77
Мужчины, абс. (%)	86 (47,78)	27 (45)	24 (40)	35 (58,33)
Сопутствующие состояния, абс. (%)	68 (37,78)	26 (43,33)	25 (41,67)	17 (28,33)
Из них , асб. (%):				
АГ	65 (36,11)	25 (41,67)	23 (38,33)	17 (28,33)
СД 2	12 (6,67)	4 (6,67)	7 (11,67)	1 (1,67)
ИБС	8 (4,44)	5 (8,33)	1 (1,67)	2 (3,33)
Ожирение, абс. (%)	10 (5,56)	6 (10)	4 (6,67)	0 (0)
Лабораторные показатели:				
Гематокрит, %	42,85±4,23	43,05±4,06	42,44±4,38	43,05±4,28
Тромбоциты, ×10^9/л	256,22±43,58	256,60±45,89	257,28±41,31	254,77±44,11
Креатинин, мкмоль/л	83,96±12,52	83,12±12,41	83,21±10,08	85,56±14,69

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертония, СД 2 – сахарный диабет 2-го типа, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Таблица 3. **Первичный и вторичные критерии оценки эффективности терапии препаратом Брейнмакс®**

Table 3. **Primary and secondary criteria for evaluating the effectiveness of therapy with Brainmax®**

		Визиты	Брейнмакс®	ЭМГПС	Триметилгидразиния пропионат
Первичный критерий эффективности	mRS	B3	2,41±0,85	2,87±0,68	2,87±0,50
		B5	1,44±0,91	2,18±0,85	2,55±0,70
	mRS 0–1* (%)	B3	15,25	3,33	3,33
		B5	49,15	16,67	8,33
Вторичные критерии эффективности	NIHSS	B0	6,31±2,48	5,78±2,13	6,00±1,98
		B1	6,42±2,55	5,83±2,17	6,05±2,11
		B3	3,71±1,81	4,38±1,77	4,48±1,24
		B5	1,68±1,6	2,85±1,52	3,30±1,33
	RMI	B1	7,19±1,69	7,28±1,93	7,12±1,68
		B3	10,41±2,33	9,80±2,11	9,27±1,72
		B5	13,34±2,19	12,35±1,86	11,42±1,59
	MOCA	B1	23,39±3,26	24,30±3,27	23,25±2,79
		B3	26,32±1,79	25,80±2,56	24,60±2,71
		B5	28,07±1,77	27,35±1,62	25,58±2,59

Примечание. Непрерывные величины представлены как среднее ± стандартное отклонение, *доля пациентов, у которых к Визитам 3 и 5 индекс mRS 0–1 балл.

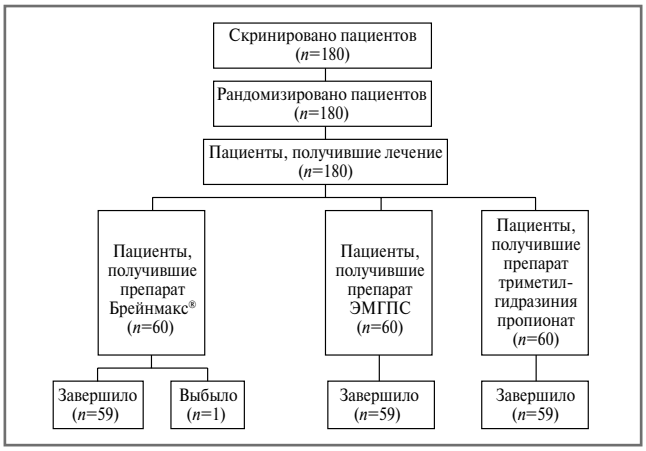


Рис. 1. **Flow-chart исследования.**

Fig. 1. **Flow-chart studies.**

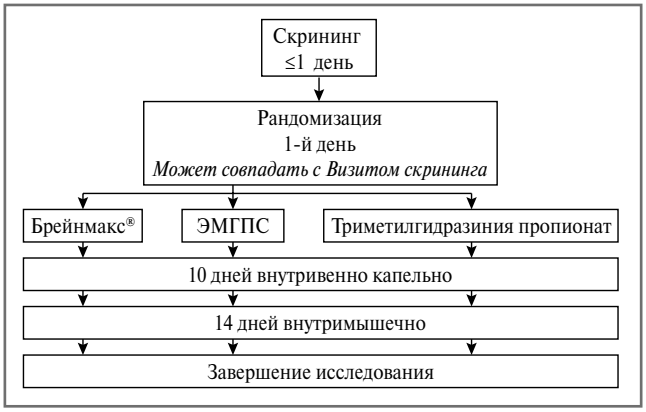


Рис. 2. **Графическое изображение дизайна исследования.**

Fig. 2. **Graphical representation of the design of the study.**

Оценка эффективности терапии осуществлялась по следующим точкам:

1. Первичный критерий эффективности:

- средний балл по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) к Визитам 3 (10-й день исследования) и 5 (25-й день исследования).

2. Вторичные критерии эффективности:

- доля пациентов, у которых к Визиту 3 (10-й день исследования) и 5 (25-й день исследования) индекс по mRS 0–1 балл;
- динамика суммарного балла по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS);
- динамика суммарного балла по индексу мобильности Ривермид (RMI);
- динамика суммарного балла по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA);
- доля пациентов с летальным исходом.

Критерии оценки безопасности:

- общее количество нежелательных явлений (НЯ), стратифицированных по тяжести и частоте;
- частота нежелательных реакций;
- частота серьезных НЯ, связанных с применением исследуемого препарата/препаратов сравнения;
- доля пациентов, у которых зарегистрировано как минимум 1 НЯ;
- доля пациентов, прервавших лечение из-за возникновения НЯ.

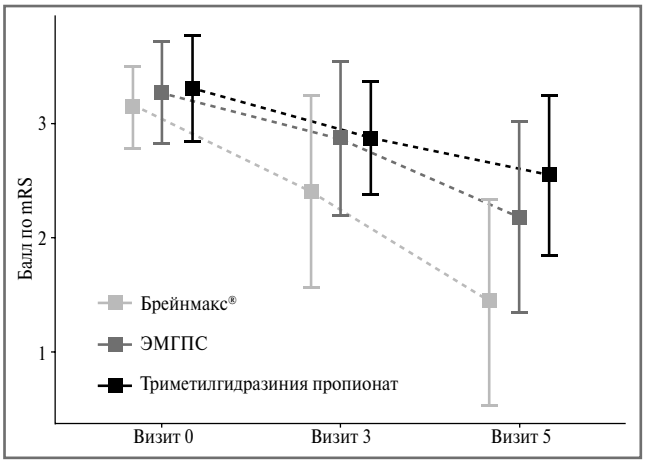


Рис. 3. **Суммарная динамика баллов по mRS.**

Fig. 3. **Total dynamics of points according to mRS.**

Статистический анализ

В отчете [7] представлены использованные при проведении исследования методики статистического анализа. Расчет выборки произведен в PASS11 для уровня значимости 0,05 и мощности 80% на основании ожидаемой разницы величины среднего балла по mRS согласно литературным данным. В отчете представлена описательная статистика для всех собранных в ходе исследования показателей эффективности и безопасности.

Проверка на нормальность распределения проводилась одним из общепринятых методов (критерий Шапиро–Уилка, критерий Колмогорова–Смирнова). В случае негауссового распределения для сравнения показателей эффективности и безопасности могли использоваться непараметрические методы оценки.

Непрерывные данные представлялись с помощью количества наблюдений, среднего арифметического, 95% доверительного интервала (ДИ) для среднего, стандартного (среднеквадратического) отклонения, медианы, межквартильного размаха (25 и 75-го центилей), минимума и максимума. Порядковые, категориальные и качественные данные представлялись в виде абсолютных частот (количества наблюдений), относительных частот (процентов) и 95% ДИ.

Для сравнения между группами по основному показателю эффективности использован непараметрический критерий Манна–Уитни. Сравнение частот между группами лечения проводилось при помощи критерия $\chi 2$ («хи-квадрат») в случае, если в таблице сопряженности с ожидаемыми значениями ни одна ячейка не имела значение менее 5, в противном случае использовался точный тест Фишера.

Уровни значимости и ДИ рассчитывались как двусторонние, статистическая значимость различий по умолчанию двусторонняя и относилась к уровню значимости 0,05.

Для статистического анализа использовалось сертифицированное статистическое программное обеспечение с валидированными алгоритмами для выполнения статистических анализов и надлежащего документального оформления (StatSoft Statistica 10.0, IBM SPSS Statistics 22).

Визуализация для настоящей публикации выполнена авторами на основании количественных данных из [4] с использованием языка программирования R (версия 4.1.0) в программной оболочке RStudio v.1.4.1717 и загружаемых модулей tidyverse, reshape2, ggpubr.

 https://doi.org/10.26442/00403660.2022.06.201743

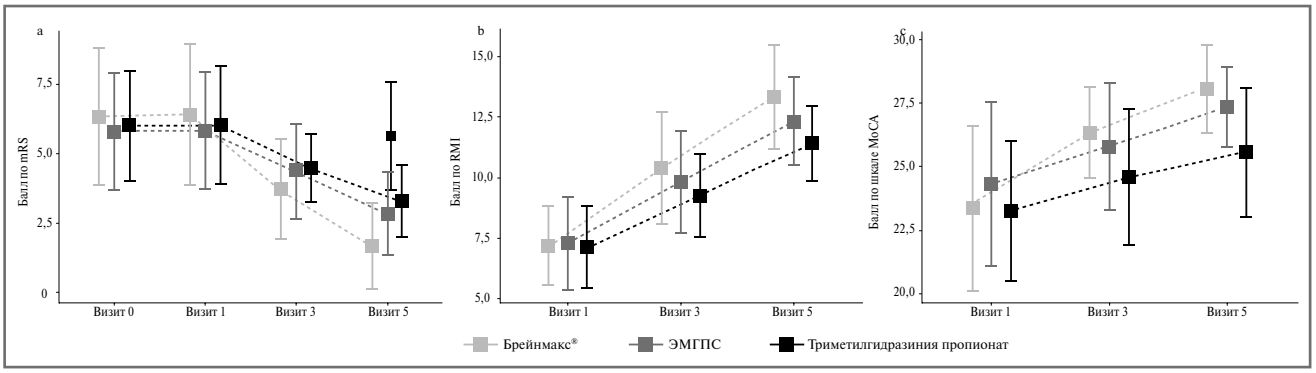


Рис. 4. **Динамика среднего суммарного балла по NIHSS (*a*), среднего суммарного балла по RMI (*b*), среднего суммарного балла по шкале MoCA (*c*).**

Fig. 4. **Dynamics of the average total score according to NIHSS (*a*), the average total score according to RMI (*b*), the average total score according to the MoCA scale (*c*).**

Результаты

Основные критерии оценки эффективности представлены в **табл. 3**.

Первичный критерий оценки эффективности

Во всех группах отмечалась положительная динамика, которая отразилась в уменьшении средних значений при оценке по mRS. Средний балл по mRS к Визитам 3 (10-й день) и 5 (25-й день) для группы, получавшей препарат Брейнмакс®, составил 2,41±0,85 и 1,44±0,91 балла, для группы, получавшей триметилгидразиния пропионат, – 2,87±0,68 и 2,18±0,85 балла, а для группы, получавшей препарат триметилгидразиния пропионат, – 2,87±0,50 и 2,55±0,70 балла соответственно **(рис. 3)**. В результате сравнительного анализа баллов по mRS к Визиту 3 и Визиту 5 между группами препаратов Брейнмакс® и триметилгидразиния пропионат, Брейнмакс® и триметилгидразиния пропионат выявлены статистически значимые различия, демонстрирующие значимое снижение балла по mRS, что отражает лучший функциональный исход в группе Брейнмакс® (p<0,05).

Следует отметить, что в группе пациентов, получавших Брейнмакс®, к 10-му (Визит 3) и 25-му (Визит 5) дню отмечалось выраженное уменьшение суммарного значения балла по mRS относительно исходного уровня, причем к 10-му дню эти различия в 5 раз более выражены, чем в группах сравнения. Полное восстановление или отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности (0–1 балл по mRS) наблюдалось у 1/2 пациентов группы исследуемого препарата уже к 25-му дню исследования, что оказалось достоверно чаще, чем в группах сравнения

Таким образом, в соответствии с выбранным первичным критерием эффективности в настоящем исследовании подтверждается превосходство комбинированной терапии Брейнмаксом над монотерапией каждым из компонентов.

Вторичные критерии оценки эффективности

При тестировании по шкале NIHSS во всех группах выявлена положительная динамика **(рис. 4, *a*)**.

В группе исследуемого препарата Брейнмакс® и в группах препаратов сравнения ЭМГПС и триметилгидразиния пропионат к Визиту 5 отмечалась положительная динамика суммарного балла по шкале NIHSS, что свидетельствует об уменьшении степени тяжести пациентов на фоне проводимой терапии. При этом в группе, получавшей препарат Брейнмакс®, динамика по данному показателю статистически значимо более выражена по сравнению с группами, получавшими препараты сравнения: к 25-му дню неврологический дефицит в 2 раза ниже в группе терапии Брейнмаксом при тестировании по шкале NIHSS по сравнению с пациентами, получавшими лечение монопрепаратами (p<0,05).

При анализе динамики индекса RMI выявлена положительная динамика (т.е. увеличение балла) во всех группах пациентов **(рис. 4, *b*)**. При этом в группе, получавшей препарат Брейнмакс®, к 25-му дню от начала терапии пациенты, перенесшие инсульт, смогли на 15% эффективнее повысить свой уровень мобильности, расширить диапазон навыков самообслуживания и преодолеть зависимость от сторонней помощи по сравнению с пациентами, получавшими лечение монопрепаратами.

Сравнение показателей когнитивной функции **(рис. 4, *c*)** также продемонстрировало статистически значимые различия между группами препаратов Брейнмакс® и ЭМГПС к Визиту 5 (p=0,02), а между группами препаратов Брейнмакс® и триметилгидразиния пропионат – на Визитах 3 (p<0,001) и 5 (p<0,001). Оценка по тесту MoCA показала, что применение препарата Брейнмакс® на 20% эффективнее восстанавливает когнитивные функции уже через 10 дней терапии (по сравнению с монопрепаратами), причем к 25-му дню терапии достоверное улучшение отмечалось в доменах зрительно-конструктивных навыков, запоминания (в том числе отсроченного воспроизведения слов), а также концентрации внимания.

Оценка безопасности

Основные критерии оценки безопасности представлены в **табл. 4**.

В результате межгруппового сравнения по наличию НЯ, степени тяжести НЯ, причинно-следственной связи НЯ с терапией, исходу НЯ между группами препаратов Брейнмакс® и ЭМГПС, Брейнмакс® и триметилгидразиния пропионат не выявлено статистически значимых различий. Анализ частоты развития НЯ показал, что терапия препаратом Брейнмакс® характеризуется высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью. Летальных исходов в течение всего периода исследования не отмечено.

Обсуждение

Клинический опыт применения двух нейропротективных препаратов, входящих в состав Брейнмакса, – ЭМГПС и триметилгидразиния пропионата – отражен в достаточном количестве публикаций за прошедшие несколько десятилетий.

Таблица 4. **Критерии оценки безопасности терапии в Исследовании**

Table 4. **Criteria for assessing the safety of therapy in the Study**

	Брейнмакс®	ЭМГПС	Триметилгидразиния пропионат	Всего
Пациенты с НЯ, абс. %	2 (3,33)	1 (1,67)	1 (1,67)	4 (2,22)
НЯ	4	1	1	6
Степень тяжести:				
легкая	2	1	1	4
средняя	2	0	0	2
Причинно-следственная связь с приемом препарата:				
не связано	3	0	1	4
условная	1	0	0	1
возможная	0	1	0	1
Исходы:				
выздоровление без последствий	2	1	1	4
стабилизация состояния	2	0	0	2

Показано, в частности, что ЭМГПС подавляет оксидантный стресс, ингибируя процессы перекисного окисления липидов и повышая активность антиоксидантных ферментов, а также снижает энергодефицит, так как входящий в его состав сукцинат в условиях гипоксии окисляется дыхательной цепью и запускает аэробный гликолиз, т.е. воздействует на механизмы ишемического каскада [8]. Известно также, что этот препарат обладает антиоксидантным и антигипоксантным действием в области ишемии (подавляет развитие глутаматиндуцируемой нейротоксичности), снижает выраженность дисфункции эндотелия, увеличивает соотношение простациклин/тромбоксан А2, понижает аденозиндифосфатиндуцированную агрегацию тромбоцитов, тормозит синтез лейкотриенов, что приводит к восстановлению реологических свойств крови [9].

Триметилгидразиния пропионат характеризуется целым рядом эффектов, которые делают перспективным его использование при ишемических поражениях головного мозга: цитопротективным, вазодилатационным, гипогликемизирующим, реологическим и др. [10]. В недавно проведенном исследовании ФГБНУ НЦН показано, что у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями мельдоний оказывает положительное терапевтическое воздействие на основные клинические проявления, когнитивные функции, что выражается в увеличении темпа психической деятельности, улучшении кратковременной и оперативной памяти, повышении устойчивости психических процессов и следов памяти к интерферирующим воздействиям, улучшении когнитивных вызванных потенциалов Р300 [11].

В представленном сравнительном исследовании трех препаратов (Брейнмакс®, ЭМГПС, триметилгидразиния пропионат) у пациентов в остром и раннем восстановительном периоде ИИ в первую очередь продемонстрировано положительное влияние всех лекарственных средств на восстановление функциональной активности, регресс неврологического дефицита, а также когнитивные функции. Вместе с тем на фоне применения препарата Брейнмакс® определяется более значимое улучшение состояния пациентов по всем исследованным первичным и вторичным критериям оценки эффективности. Так, после курса терапии уровень жизнедеятельности достоверно выше в группе терапии Брейнмаксом (восстановление, соответствующее 0–1 баллам по mRS), а неврологический дефицит (по NIHSS) – ниже по сравнению с терапией монокомпонентными препаратами. Значительное улучшение когнитивной функции отмечено у пациентов именно в группе Брейнмакса. Помимо этого результаты исследования свидетельствуют, что Брейнмакс® в режиме последовательной терапии обладает благоприятным профилем переносимости и безопасности [7].

Стоит отметить, что полипрагмазия, характерная для лечения пациентов с ИИ, может привести к снижению приверженности рекомендованной линии терапии, что затрудняет лечение основного заболевания и зачастую не позволяет добиться поставленных целей [12]. Форма фиксированной комбинации лекарственного препарата Брейнмакс® обеспечивает снижение полипрагмазии и способствует повышению приверженности терапии, что обеспечивает как улучшение профиля безопасности, так и повышение эффективности и результативности лечения в целом.

Таким образом, настоящее клиническое исследование показало преимущества комбинированной терапии лекарственным препаратом Брейнмакс® по сравнению с монокомпонентами по всем первичным и вторичным точкам, что говорит о высокой эффективности препарата и позволяет рассматривать данный способ нейропротекции в рамках клинических рекомендаций по лечению ИИ.

Мультимодальный механизм действия препарата Брейнмакс® позволяет не ограничиваться утилитарной патогенетической терапией острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, а использовать его в лечении различных нозологических форм, где целесообразно проведение ноотропной, нейрометаболической, стресс-протекторной терапии. Необходимо проведение дальнейших исследований клинической эффективности препарата у пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями и астеническими расстройствами, в том числе после перенесенной коронавирусной инфекции.

К ограничениям настоящего исследования следует отнести отсутствие данных о времени между дебютом инсульта и началом терапии, что могло бы стать потенциально важным сопутствующим фактором при статистическом анализе. Указанное наблюдение следует учитывать при дальнейших исследованиях нейропротективных свойств препарата Брейнмакс®.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что терапия комбинированным лекарственным препаратом Брейнмакс® достоверно приводит к более выраженному, чем терапия каждым из монопрепаратов в отдельности, улучшению уровня функциональной независимости и мобильности пациентов с ИИ в остром и раннем восстановительном периодах. Также лекарственный препарат Брейнмакс® более активно, чем каждый из монопрепаратов, влияет на улучшение

неврологического статуса пациентов после перенесенного ИИ и уменьшение выраженности когнитивной дисфункции. Терапия препаратом Брейнмакс® характеризуется высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. М.М. Танашян – концептуальная проработка, редакция и коррекция финального драфта рукописи; А.А. Раскуражев – написание первичного драфта рукописи, статистическая обработка, визуализация; К.Я. Заславская – сопровождение исследования, редакция и корректура рукописи; П.И. Кузнецова – написание первичного драфта рукописи, редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ООО «Промомед РУС». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by Promomed Group. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
ИИ – ишемический инсульт
НЯ – нежелательные явления
ЭМГПС – этилметилгидроксипиридина сукцинат
MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций
mRS – модифицированная шкала Рэнкина
NIHSS – шкала инсульта Национального института здоровья
RMI – индекс мобильности Ривермид

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Owolabi MO, Thrift AG, Mahal A, et al. Primary stroke prevention worldwide: translating evidence into action. *Lancet Public Health.* 2021;7(1):e74-e85. DOI:10.1016/S2468-667(21)00230-9
2. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke.* 2022;17(1):18-29. DOI:10.1177/17474930211065917
3. Акжигитов Р.Г., Алекян Б.Г., Алферова В.В., и др. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021 [Akzhigitov RG, Alekian BG, Alferova VV, et al. Ishemicheskii insul't i tranzitornaia ishemicheskaia ataka u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii, 2021 (in Russian)].
4. Orellana-Urzúa S, Claps G, Rodrigo R. Improvement of a Novel Proposal for Antioxidant Treatment Against Brain Damage Occurring in Ischemic Stroke Patients. CNS Neurol. Disord. *Drug Targets.* 2021;20:3-21. DOI:10.2174/1871527319666200910153431
5. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fc01ecf2-1722-41a7-a008-d5f1e7b354f4&t=. Ссылка активна на 22.06.2022 [State Register of Medicines. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fc01ecf2-1722-41a7-a008-d5f1e7b354f4&t=. Accessed: 22.06.2022 (in Russian)].
6. Данилов Ан.Б., Данилов Ал.Б. Возможности повышения эффективности нейропротективной терапии у пациентов с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями, когнитивными нарушениями и астеническим синдромом различной этиологии: резолюция совета экспертов. *РМЖ.* 2022;4:51-4 [Danilov An.B., Danilov AlB. Possibilities of improving the efficacy of neuroprotective therapy in patients with acute and chronic cerebrovascular diseases, cognitive disorders and asthenic syndrome of various etiologies: Expert Committee resolution. *RMJ.* 2022;4:51-4 (in Russian)].
7. Отчет о результатах клинического исследования лекарственного препарата: открытое многоцентровое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата Брейнмакс®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) в сравнении с препаратами Мексидол®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения (ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия) и Милдронат®, раствор для внутривенного, внутримышечного и парабульбарного введения (АО «Гриндекс», Латвия) у пациентов с ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периоде. Протокол исследования: №MKI/0320-2 от 06.05.2020 [Report on the results of a clinical trial of a medicinal product: an open multicenter randomized study to evaluate the efficacy and safety of the use of Brainmax®, a solution for intravenous and intramuscular administration (Promomed RUS LLC, Russia) in patients with ischemic stroke in the acute and early recovery period. Research protocol: No. MKI / 0320-2 dated 06.05.2020 (in Russian)].
8. Лоскутников М.А., Домашенко М.А., Вакин Т.М., и др. Исследование эффективности и безопасности лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(10):22-6 [Loskutnikov MA, Domashenko MA, Vakin TM, et al. The trial of the efficacy and safety of sequential therapy with mexidol forte 250 in acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(10):22-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202012010122
9. Максимова М.Ю., Танашян М.М., Смирнова И.Н. Лечение ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(4):126-9 [Maksimova MYu, Tanashyan MM, Smirnova IN. Treatment of ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2015;115(4):126-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro201511541126-129
10. Котов С.В., Исакова Е.В., Волченкова Т.В., и др. Эффективность применения мельдония в остром периоде ишемического инсульта. *Альманах клинической медицины.* 2015;39:75-80 [Kotov SV, Isakova EV, Volchenkova TV, et al. The effectiveness of meldonium in the acute period of ischemic stroke. *Almanac of Clinical Medicine.* 2015;39:75-80 (in Russian)].
11. Танашян М.М., Максимова М.Ю., Шабалина А.А., и др. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения и нейропротекция: клиническая эффективность применения мельдония (Милдронат). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(10):14-21 [Tanashyan MM, Maksimova MYu, Shabalina AA, et al. Chronic cerebrovascular diseases and neuroprotection: the clinical efficacy of meldonium (Mildronat). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(10):14-21 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202012010114
12. Авдеева И.В., Прощаев К.И., Губарев Ю.Д., и др. Особенности приверженности комбинированной программе реабилитации среди пациентов с когнитивными нарушениями. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2019;4:139-50 [Avdeeva I V, Proshchaev K I, Gubarev Yu D, et al. Features of adherence to a combined rehabilitation program among patients with cognitive impairments. *Modern Problems of Public Health and Medical Statistics.* 2019;4:139-50 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.06.2022

Журнал «Терапевтический архив» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-31249
В статье представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя. Все права защищены. 2022 г.
© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.
OMNIDOCTOR.RU

БРЕЙНМАКС®

- Усиление нейропротекции
- Улучшение памяти и внимания
- Повышение работоспособности
- Нормализация эмоционального состояния

1. Инструкция по медицинскому применению препарата БРЕЙНМАКС®.
2. Данилов Ан.Б., Данилов Ал.Б. Возможности повышения эффективности нейропротективной терапии у пациентов с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями, когнитивными нарушениями и астеническим синдромом различной этиологии: резолюция совета экспертов. РМЖ. 2022;4:51–54.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ПРОМОМЕД
ООО ПРОМОМЕД ДМ
129090 Москва, Проспект Мира,13 стр.1, офис 106
тел. +7 (495) 640-25-28
www.promo-med.ru

Реклама.