

Терапия умеренных когнитивных расстройств в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта

© А.Н. БЕЛОВА¹, Э.И. БОГДАНОВ², И.А. ВОЗНЮК³, В.А. ЖДАНОВ⁴, П.Р. КАМЧАТНОВ⁵,
О.В. КУРУШИНА⁶, Н.Н. МАСЛОВА⁷

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

²ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

³ГБУ «НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

⁷ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность Проспекты в терапии умеренных когнитивных расстройств у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта.

Материал и методы. В исследование были включены 275 пациентов (средний возраст 64,0±8,1 года), перенесших ишемический инсульт давностью от 3 до 6 мес, с умеренными когнитивными расстройствами и умеренной активностью в повседневной жизни. На этапе скрининга оценивали выраженность когнитивных нарушений по краткой шкале оценки психического статуса, Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA); уровень активности в повседневной жизни по шкале Бартел; качество жизни по шкале оценки качества жизни, связанной с инсультом (SS-QOL). Пациенты принимали Проспекту или плацебо по 2 таблетки 2 раза в день 24 нед. Период последующего наблюдения составил 4 нед. Для оценки эффективности конечной точкой исследования была принята доля пациентов с улучшением когнитивных функций (+1 и более баллов по MoCA) через 24 нед лечения. Для оценки безопасности анализировали наличие и характер нежелательных явлений, их степень тяжести, связь с приемом препарата, исход, динамику жизненно важных показателей, долю пациентов с клинически значимыми отклонениями лабораторных показателей.

Результаты. Положительный терапевтический ответ в виде клинически значимого улучшения когнитивных функций получен у 91,9% пациентов группы Проспекта по сравнению 82,1% группы плацебо ($p=0,02$). Выявлено 57 нежелательных явлений у 37 (27,4%) пациентов группы Проспекта, 53 нежелательных явления у 39 (27,9%) участников группы плацебо ($p=1,0$). Ни одно нежелательное явление не было достоверно связано с приемом Проспекты. Клинически значимых изменений жизненно важных показателей, отклонений лабораторных показателей в процессе исследования выявлено не было.

Заключение. Проспекта — эффективный и безопасный препарат для лечения умеренных когнитивных расстройств у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта.

Ключевые слова: умеренные когнитивные расстройства, ишемический инсульт, ранний восстановительный период, Проспекта.

Информация об авторах:

Белова А.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-9719-6772>

Богданов Э.И. — <https://orcid.org/0000-0001-9332-8053>

Вознюк И.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

Жданов В.А. — e-mail: vladimir.zhdanov@mail.ru

Камчатнов П.Р. — <https://orcid.org/0000-0001-6747-3476>

Курушина О.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4364-0123>

Маслова Н.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-0183-5643>

Автор, ответственный за переписку: Белова Анна Наумовна — e-mail: anelova@mail.ru

Как цитировать:

Белова А.Н., Богданов Э.И., Вознюк И.А., Жданов В.А., Камчатнов П.Р., Курушина О.В., Маслова Н.Н. Терапия умеренных когнитивных расстройств в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5):33–39. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105133>

Therapy of moderate cognitive impairment in the early recovery period of ischemic stroke

© A.N. BELOVA¹, E.I. BOGDANOV², I.A. VOZNYUK³, V.A. ZHDANOV⁴, P.R. KAMCHATNOV⁵, O.V. KURUSHINA⁶,
N.N. MASLOVA⁷

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

³Dzhanelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russia;

⁴Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia;

⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁶Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

⁷Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To assess the efficacy and safety of prospecta in the treatment of moderate cognitive impairment in the early recovery period of ischemic stroke.

Material and methods. The study included 275 patients (mean age 64.0±8.1 years) with a history of single ischemic stroke from 3 to 6 months, with moderate cognitive impairment, and moderate activity in everyday life, who were randomized in two groups. During the screening phase, the severity of cognitive impairment was assessed with the Mini-Mental State Examination and Montreal Cognitive Assessment scales; the level of activity in everyday life was evaluated with the Barthel Scale; and quality of life was assessed with the Stroke Specific Quality of Life Scale. Patients took 2 tablets of prospecta or placebo 2 times a day for 24 weeks. The follow-up period was 4 weeks. The primary endpoint of the study was the proportion of patients with improvement in cognitive function (+1 or more on the MoCA test) after 24 weeks of treatment. The occurrence and type of adverse events (AEs), their severity, relationship to the drug, outcome, changes in vital signs, and the proportion of patients with clinically significant abnormality in laboratory tests were analyzed to assess the safety.

Results. A clinically significant improvement in cognitive function was obtained in 91.9% of patients in the prospecta group vs 82.1% in the placebo group, ($p=0.02$). There were 57 AEs in 37 (27.4%) Prospecta group patients and 53 AEs in 39 (27.9%) Placebo group participants ($p=1.00$). No AEs were certainly associated with taking the medication. No clinically significant changes in vital signs or abnormal laboratory results were detected during the study.

Conclusion. Prospecta is an effective and safe treatment option for patients with moderate cognitive impairment in the early recovery period of ischemic stroke.

Keywords: moderate cognitive impairment, ischemic stroke, early recovery, prospecta.

Information about the authors

Belova A.N. — <https://orcid.org/0000-0001-9719-6772>

Bogdanov E.I. — <https://orcid.org/0000-0001-9332-8053>

Voznyuk I.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

Zhadnov V.A. — e-mail: vladimir.zhadnov@mail.ru

Kamchatnov P.R. — <https://orcid.org/0000-0001-6747-3476>

Kurushina O.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4364-0123>

Maslova N.N. — <https://orcid.org/0000-0003-0183-5643>

Corresponding author: Belova A.N. — e-mail: anbelova@mail.ru

To cite this article:

Belova AN, Bogdanov EI, Voznyuk IA, Zhadnov VA, Kamchatnov PR, Kurushina OV, Maslova NN. Therapy of moderate cognitive impairment in the early recovery period of ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(5):33–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105133>

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) лидируют среди заболеваний ЦНС [1–3]. Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших инсульт, имеют тенденцию к дальнейшему прогрессированию и ухудшают прогноз восстановления [4–7].

Терапия пациентов с умеренными когнитивными расстройствами (УКР) ограничена выбором препаратов с доказанной клинической эффективностью [5, 8, 9].

Препарат Проспекта (ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ») модифицирует функциональную активность мозгоспецифического белка S-100 и взаимодействие лигандов с рецепторами серотонина, дофамина, гамма-аминомасляной кислоты. В доклинических исследованиях установлено ноотропное действие препарата [10].

В статье представлены результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования оценки эффективности и безопасности препарата Проспекта в лечении УКР у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (ИИ).

Материал и методы

Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах проводилось с октября 2018 г. по март 2020 г. в РФ на базе 28 клинических центров в соответствии с Федеральным законом от 12.04.10 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с доп.), ГОСТ Р 52379-2005 «Надле-

жащая клиническая практика», Приказом МЗ РФ от 1 апреля 2016 г. №200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» Guideline for Good Clinical Practice, Е6 (R1, R2), Правилами надлежащей клинической практики, на основании разрешения МЗ РФ №475 от 17.09.18 и одобрения локальных этических комитетов всех центров.

Критерии включения: амбулаторные пациенты в возрасте от 45 до 80 лет, с ИИ давностью от 3 до 6 мес в анамнезе, подтвержденным КТ или МРТ головного мозга, имеющих УКР (<26 баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA)), умеренная активность в повседневной жизнедеятельности (61–80 баллов по шкале Бартел).

Критерии невключения: наличие субарахноидального/паренхиматозного/интравентрикулярного кровоизлияния, опухоли головного мозга или другого заболевания, вызвавшего неврологические нарушения; заболевания ЦНС; деменция (≤20 баллов по Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE)).

За 1 нед до включения в исследование, а также в ходе проведения исследования не разрешалась любая терапия, способная повлиять на неврологический статус, в том числе психолептики — анксиолитики (транквилизаторы), снотворные, седативные средства, психоаналептики (антидепрессанты, психостимуляторы, ноотропные средства) и препараты других фармакологических групп с компонентом ноотропного действия.

В исследование включили 276 пациентов, рандомизировали 275 (после прохождения процедур скрининга дан-

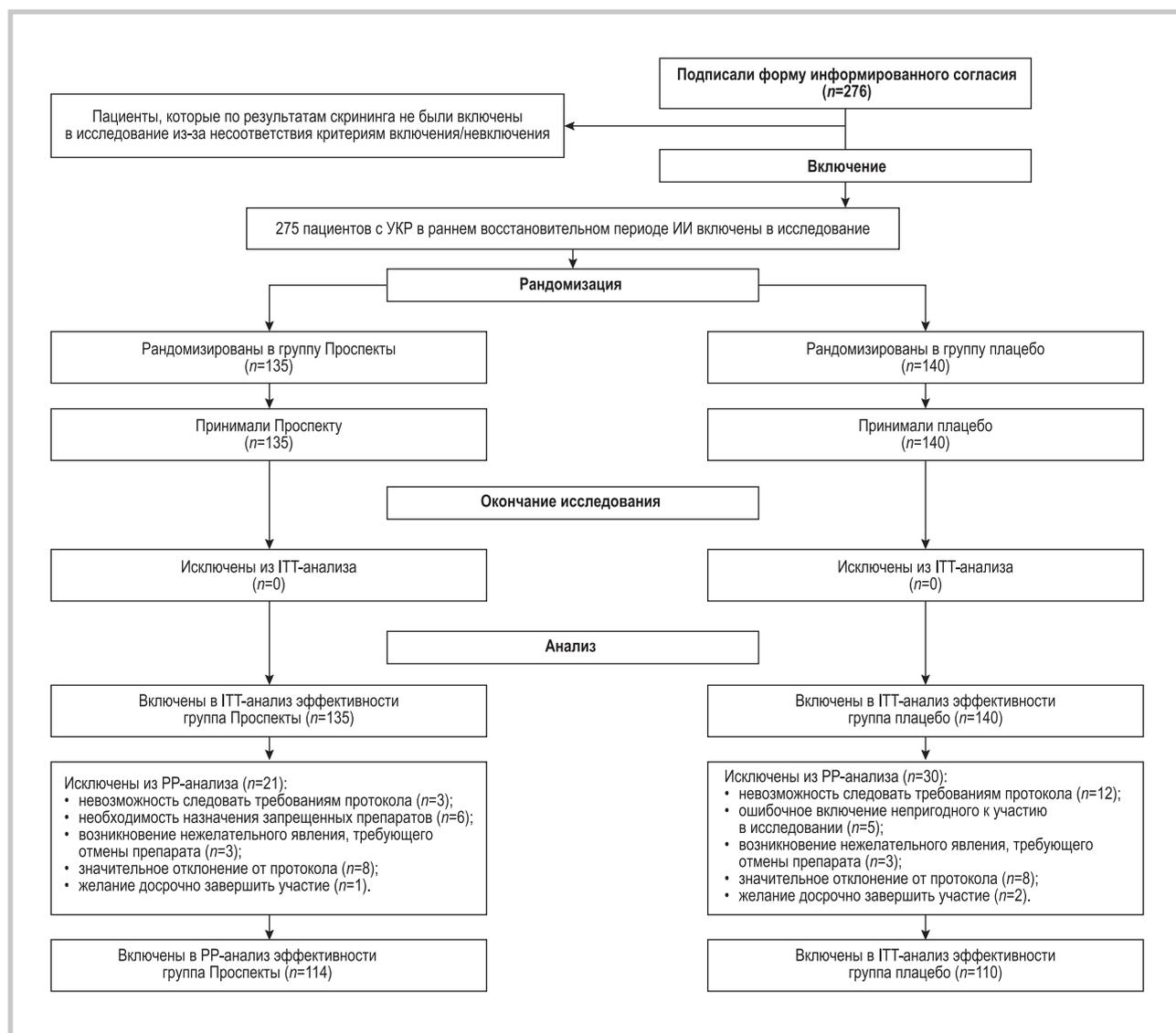
ные 1 пациента не соответствовали критериям включения/невключения). В исследовании применялся двойной слепой плацебо-контроль. Рандомизацию пациентов проводили в 2 группы с использованием генератора случайных чисел, в соотношении 1:1. Пациенты одной группы принимали препарат Проспекта по 2 таблетки 2 раза в день 24 нед, пациенты другой — плацебо по той же схеме. Intention-to-treat (ITT) анализ эффективности проводили на основании результатов лечения и наблюдения выборки Full analysis set (FAS), включавшей 275 пациентов: группа Проспекты — 135 человек; группа плацебо — 140. Из анализа в соответствии с протоколом (Per protocol, или PP-анализ) исключен 51 пациент. Выборку для PP-анализа составили 224 пациента: 114 в группе Проспекты и 110 — плацебо. Результаты PP-анализа приведены в квадратных скобках. Схема движения пациентов представлена на рисунке.

В течение исследования пациенты получали базовую терапию, направленную на лечение основного заболевания и вторичную профилактику инсульта.

На этапе скрининга и 24-й неделе оценивались выраженность когнитивных нарушений по шкале MoCA, уровень активности в повседневной жизнедеятельности пациента — по шкале Бартел. На 24-й неделе дополнительно оценивали качество жизни по шкале оценки качества жизни при инсульте (SS-QOL), терапевтические и побочные эффекты терапии по шкале общего клинического впечатления (CGI-EI), производился забор образцов для лабораторных исследований.

Через 4 нед после окончания терапии, на 28-й неделе, проводился визит последующего наблюдения. Оценивалась выраженность когнитивных нарушений по шкале MoCA, уровень активности в повседневной жизнедеятельности — по шкале Бартел, качество жизни по шкале SS-QOL.

Для оценки безопасности и характера нежелательных явлений (НЯ), их степень тяжести, связь с приемом препарата, исход; оценивали жизненно важные показатели (ЖВП), долю пациентов с клинически значимыми отклонениями ла-



Движение пациентов.

Patient movement during the study

бораторных показателей (по данным общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови).

Первичная конечная точка исследования — доля пациентов с улучшением когнитивных функций через 24 нед (критерий ответа — увеличение суммарного балла по шкале МоСА на 1 балл и более по сравнению с исходным состоянием).

Дополнительные конечные точки — изменение выраженности когнитивных нарушений по шкале МоСА через 24 нед лечения и в период последующего наблюдения (24—28-я неделя); доля пациентов с повышением уровня активности в повседневной жизнедеятельности (увеличение индекса Бартел на 5 баллов и выше) через 24 нед лечения; изменение индекса активности в повседневной жизнедеятельности по шкале Бартел через 24 нед лечения и в период последующего наблюдения (24—28-я неделя); изменение суммарного балла качества жизни по шкале SS-QOL через 24 нед лечения и в период последующего наблюдения (24—28-я неделя); показатели терапевтических и побочных эффектов, на основании которых определяли индекс эффективности (от наилучшего (1) до наихудшего (16)) по шкале CGI-EI через 24 нед лечения.

Все пациенты подписывали форму информированного согласия на участие в клиническом исследовании.

Статистический анализ

Расчет размера выборки для анализа эффективности проводился исходя из предположения о том, что доля пациентов с улучшением когнитивных функций через 24 нед лечения в группе Проспекты составит не менее 60% [11, 12], а в группе плацебо — не более 40% [13, 14]. Величина ошибки первого рода составит не более 0,05. Обработка данных производилась с использованием статистического пакета SAS-9.4. Применялись методы частотного анализа (точный критерий Фишера); анализ непрерывных переменных осуществлялся с использованием непараметрического критерия Вилкоксона или *t*-критерия Стьюдента в зависимости от результата проверки на нормальность с помощью критерия Шапиро—Уилка; многофакторный анализ непрерывных и полиномиальных переменных проводился с помощью дисперсионного анализа для повторных измерений (Repeated Measures ANOVA, PROC MIXED).

Результаты

Средний возраст пациентов ($n=275$) составил $64,0 \pm 8,1$ года, диапазон колебаний варьировал от 45 до 80 лет. Мужчин было 54,9%, женщин — 45,1%. Средний возраст пациентов группы Проспекты — $64,5 \pm 7,7$ [64,3±7,7] года, группы плацебо — $63,5 \pm 8,5$ [63,6±8,4] года. Мужчины составили в группе Проспекты и плацебо 54,1% [55,3%] и 55,7% [60,9%], женщины — 45,9% [44,7%] и 44,3% [39,1%] соответственно. Пациенты в обеих группах не имели различий по демографическим и исходным клиническим (табл. 1—3) характеристикам.

Пациенты обеих групп имели симптомы УКР в виде снижения памяти, концентрации внимания, умственной работоспособности, сложности запоминания новой информации. Исходная выраженность когнитивных нарушений по шкале МоСА была $19,4 \pm 2,3$ [19,6±2,1] балла в группе Проспекты и $19,2 \pm 2,5$ [19,3±2,4] балла в группе плацебо. Среднее значение общего балла шкалы Бартел составило $74,7 \pm 5,4$ [75,0±5,2] в группе Проспекты и $74,8 \pm 5,7$ [74,4±5,5]

в группе плацебо. Уровень активности в повседневной жизнедеятельности позволял пациентам самостоятельно реализовывать повседневные бытовые потребности, периодически обращаясь за помощью к третьим лицам.

У 100% пациентов группы Проспекты и 99,3 [99,1]% пациентов группы плацебо имелось хотя бы одно сопутствующее заболевание. По количеству сопутствующих заболеваний ($p=1,00$ [$p=0,491$]) и применению препаратов сопутствующей терапии группы не имели значимых различий.

Уровень приверженности пациентов назначенной терапии на момент заключительного визита составил $99,1 \pm 7,9\%$ [98,1±5,4%] в группе Проспекты и $97,0 \pm 14,5\%$ [98,7±6,3%] в группе плацебо.

Доля пациентов с улучшением когнитивных функций через 24 нед лечения в группе Проспекты (91,9 [93,9]%) была значимо выше, чем в группе плацебо (82,1 [79,1]%, $p=0,0200$ [$p=0,0014$]).

Суммарный балл по шкале МоСА за 24 нед применения Проспекты увеличился на $3,8 \pm 2,4$ [3,9±2,4] балла (с $19,4 \pm 2,3$ [19,6±2,1] до $23,3 \pm 2,7$ [23,4±2,5]) по сравнению с $3,1 \pm 2,9$ [3,1±2,7] баллами в группе плацебо (с $19,2 \pm 2,5$ [19,3±2,4] до $22,5 \pm 3,0$ [22,3±3,0]) ($p=0,0445$ [$p=0,0209$]).

Доля пациентов с повышением уровня активности в повседневной жизнедеятельности по шкале Бартел через 24 нед лечения составила 90,1 [92,1%] в группе Проспекты и 80,3 [80,9%] в группе плацебо ($p=0,0345$ [$p=0,0179$]).

К окончанию 24 нед лечения в группе Проспекты наблюдалось повышение индекса активности в повседневной жизнедеятельности по шкале Бартел с $74,7 \pm 5,4$ [75,0±5,2] до $89,7 \pm 8,7$ [90,4±8,2] балла, в группе плацебо — с $74,8 \pm 5,7$ [74,4±5,5] до $86,6 \pm 11,3$ [86,8±10,2] балла. В группе Проспекты изменение индекса Бартел между исходным значением и через 24 нед составило $14,9 \pm 8,8$ [15,4±8,6] балла, в группе плацебо — $12,2 \pm 10,4$ [12,4±8,6] балла ($p=0,0400$ [$p=0,0159$]).

Через 24 нед лечения в группе Проспекты регистрировалось повышение показателей качества жизни в виде увеличения суммарного балла по шкале SS-QOL с $155,6 \pm 33,0$ [157,5±31,7] до $184,2 \pm 35,3$ [187,0±34,7]. В группе плацебо динамика данного показателя была менее выраженной: от исходных $156,6 \pm 32,6$ [156,1±31,9] балла до $173,7 \pm 38,0$ [171,6±37,7] балла. Таким образом, через 24 нед терапии прирост суммарного балла качества жизни по шкале SS-QOL в группе Проспекты составил $27,9 \pm 26,1$ [29,5±26,0], в группе плацебо — $17,5 \pm 26,5$ [15,4±25,2]. Разница между изменением суммарного балла по шкале SS-QOL на фоне терапии препаратом Проспекты и Плацебо была статистически значима и составила $10,47 \pm 26,03$ [14,05±25,59] ($p=0,0016$ [$p=0,0001$]).

Среднее значение итогового индекса клинической эффективности, рассчитанного на основании оценок врачей-исследователей, составляло $5,8 \pm 3,4$ [5,5±3,1] балла в группе Проспекты и $7,0 \pm 3,4$ [6,9±3,4] балла в группе плацебо ($p=0,0042$ [$p=0,0021$]).

В период последующего наблюдения (24—28 нед) изменение выраженности когнитивных нарушений по шкале МоСА у пациентов в группах Проспекты и плацебо значимо не различалось между группами ($0,4 \pm 1,3$ [0,4±1,3] балла и $0,3 \pm 1,4$ [0,4±1,4] балла соответственно).

Значения индекса Бартел через 28 нед лечения в группе Проспекты составили $90,6 \pm 10,9$ [91,8±8,3] балла, в группе плацебо — $87,4 \pm 10,1$ [87,4±10,1] балла. Изменения данного параметра в период последующего наблюдения (24—28 нед) в группах Проспекты и плацебо составили

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов

Table 1. Demographic characteristics of patients

ИТТ-анализ		Проспекта (n=135)	Плацебо (n=140)	Всего (n=275)	Статистика
Возраст, годы					
Mean±SD		64,5±7,7	63,5±8,5	64,0±8,1	t=1,08
Медиана		65	64	64	p=0,28
Минимум		46	45	45	
Максимум		80	80	80	
Q1—Q3		[60,0÷70,0]	[58,0÷69,5]	[59,0÷70,0]	
Пол, n (%)					
мужчины		73 (54,1)	78 (55,7)	151 (54,9)	p=0,81
женщины		62 (45,9)	62 (44,3)	124 (45,1)	
РР-анализ		Проспекта (n=114)	Плацебо (n=110)	Всего (n=224)	Статистика
Возраст, годы					
Mean±SD		64,3±7,7	63,6±8,4	64,0±8,0	t=0,70;
Медиана		65	63	64	p=0,48
Минимум		46	45	45	
Максимум		80	79	80	
Q1—Q3		[59,0÷70,0]	[58,0÷70,0]	[59,0÷70,0]	
Пол, n (%)					
мужчины		63 (55,3)	67 (60,9)	130 (58,0)	p=0,42
женщины		51 (44,7)	43 (39,1)	94 (42,0)	

Примечание. $M\pm SD$ — среднее значение и его стандартное отклонение. Возраст пациентов анализировался с помощью t -критерия Стьюдента. Результат проверки на нормальность с помощью критерия Шапиро—Уилка: Проспекта — $p=0,1150$ [$p=0,2489$], плацебо — $p=0,0878$ [$p=0,1337$]. Сравнение групп по полу проводилось с помощью точного критерия Фишера.

Note. $M\pm SD$ — the average value and its standard deviation. The age of the patients was analyzed using the Student's t -test. The result of the normality test using the Shapiro-Wilk test: Prospecta — $p=0,1150$ [$p=0,2489$], Placebo — $p=0,0878$ [$p=0,1337$]. The comparison of groups by gender was carried out using the exact Fisher criterion.

Таблица 2. Исходные значения по шкале MoCA

Table 2. Baseline score for cognitive impairment on the MoCA scale

Показатель	ИТТ-анализ		РР-анализ		Статистика	
	Проспекта (n=135)	плацебо (n=140)	Проспекта (n=114)	плацебо (n=110)	ИТТ (n=275)	РР (n=224)
Mean±SD	19,4±2,3	19,2±2,5	19,6±2,1	19,3±2,4	Z=0,77	Z=0,93
Медиана	20	20	20	19,5	p=0,44	p=0,35
Минимум	12	10	14	12		
Максимум	23	25	23	25		
Q1—Q3	[18,0÷21,0]	[18,0÷21,0]	[18,0÷21,0]	[18,0÷21,0]		

Примечание. $M\pm SD$ — среднее значение и его стандартное отклонение. Результат проверки на нормальность с помощью критерия Шапиро—Уилка: Проспекта — $p<0,0001$ [$p<0,0001$], плацебо — $p<0,0001$ [$p=0,0004$]. Анализ данных производился с использованием критерия Вилкоксона. Данные приведены без коррекции на множественность сравнения.

Note. $M\pm SD$ — the average value and its standard deviation. The result of the normality test using the Shapiro-Wilk test: Prospecta — $p<0,0001$ [$p<0,0001$], Placebo — $p<0,0001$ [$p=0,0004$]. The data was analyzed using the Wilcoxon test. The data is given without correction for the multiplicity of the comparison.

Таблица 3. Исходные значения по шкале Бартел

Table 3. Baseline score of the activity index in daily life according to the Barthel scale

Показатель	ИТТ-анализ		РР-анализ		Статистика	
	Проспекта (n=135)	плацебо (n=140)	Проспекта (n=114)	плацебо (n=110)	ИТТ (n=275)	РР (n=224)
Mean±SD	74,7±5,4	74,8±5,7	75,0±5,2	74,4±5,5	Z=0,04	Z=0,78
Медиана	75	75	75	75	p=0,97	p=0,44
Минимум	65	65	65	65		
Максимум	80	95	80	80		
Q1—Q3	[70,0÷80,0]	[70,0÷80,0]	[70,0÷80,0]	[70,0÷80,0]		

Примечание. $M\pm SD$ — среднее значение и его стандартное отклонение. Результат проверки на нормальность с помощью критерия Шапиро—Уилка: Проспекта — $p<0,0001$ [$p<0,0001$], плацебо — $p<0,0001$ [$p<0,0001$]. Анализ данных производился с использованием критерия Вилкоксона. Данные приведены без коррекции на множественность сравнения.

Note. $M\pm SD$ — the average value and its standard deviation. The result of the normality test using the Shapiro-Wilk test: Prospecta — $p<0,0001$ [$p<0,0001$], Placebo — $p<0,0001$ [$p<0,0001$]. The data was analyzed using the Wilcoxon test. The data is given without correction for the multiplicity of the comparison.

1,5±3,1 [1,4±2,9] и 0,6±3,1 [0,6±3,2] балла соответственно ($p=0,0118$ [$p=0,0291$]).

Изменение суммарного балла по шкале SS-QOL в период последующего наблюдения (24—28 нед) в группах Проспекты и плацебо значимо не различалось — 4,1±9,5 [3,6±9,4] и 2,8±10,2 [2,9±10,5] балла соответственно.

Клинически значимых изменений ЖВП и лабораторных показателей в процессе проведения исследования выявлено не было.

Всего в течение КИ зарегистрировано 57 НЯ у 37 (27,4%) пациентов группы Проспекты и 53 НЯ у 39 (27,9%) пациентов группы плацебо. Частотный анализ с помощью точного критерия Фишера не выявил значимых различий между числом пациентов с НЯ в группах ($p=1,000$).

Причинно-следственная связь НЯ с исследуемым препаратом в группе Проспекта отсутствовала в 35 (61,4%) случаях, была вероятной в 2 (3,5%), возможной в 7 (12,3%), сомнительной в 8 (14,0%), условной в 5 (8,8%).

Не зарегистрировано ни одного НЯ с достоверной связью с приемом препарата Проспекта. Распределение НЯ по причинно-следственной связи ($p=0,26$) не различалось между группами.

В группе Проспекты было зарегистрировано 5 серьезных НЯ (СНЯ): тромбоз вен нижних конечностей ($n=2$); повторное ОНМК ($n=1$); 2 случая СНЯ у 1 пациента — абдоминальный болевой синдром ($n=1$) и внутрибольничная пневмония ($n=1$). Все СНЯ в группе Проспекты завершились выздоровлением/разрешением. В группе плацебо наблюдалось 3 случая СНЯ: острый коронарный синдром с летальным исходом ($n=1$); повторный ИИ ($n=1$); повторный криптогенный ИИ ($n=1$). Все случаи СНЯ не имели причинно-следственной связи с исследуемой терапией.

Дисперсионный анализ (ANOVA) не показал взаимодействия факторов «исследуемый препарат/Проспекта», «сопутствующая терапия» и «НЯ» ($p=0,685$), что позволяет судить об отсутствии случаев негативного взаимодействия Проспекты с лекарственными средствами сопутствующей и базовой терапии.

Обсуждение

Проблема терапии УКР — множественность патологических механизмов, приводящих к развитию заболевания, и как результат — недостаток качественных доказательств в поддержку фармакологического лечения [7, 11, 14].

Проведенное исследование позволило получить объективные подтверждения возможности эффективной и безопасной медикаментозной коррекции нарушенных когнитивных функций у пациентов, перенесших ИИ.

Применение препарата Проспекта приводило к расширению спектра социально-бытовой активности, способствовало достижению пациентами более высокого уровня независимости при выполнении основных бытовых навыков, увеличивая степень самостоятельности при пользова-

нии туалетом, умывании, принятии ванны, одевании, приеме и приготовлении пищи.

На фоне терапии препаратом Проспекта пациенты отмечали нормализацию поведения и настроения, что проявлялось уменьшением раздражительности, улучшением самообслуживания, уменьшением трудностей с выполнением повседневной работы по дому, повышением социальной роли в семье.

В период последующего наблюдения (24—28 нед) продолжилось увеличение значений индекса активности в повседневной жизнедеятельности по шкале Бартел, что, вероятно, обусловлено отсроченной когнитивной поддержкой пациента в восстановительном периоде ОНМК после курсового приема препарата Проспекта, значимой для процессов реабилитации и восстановления утраченных способностей.

В исследовании отмечен относительно высокий плацебо-эффект (увеличение среднего балла шкалы MoCA за 24 нед составило 3,1), при этом значимо меньший, чем эффект исследуемого препарата. Данное наблюдение объясняется продолжающимися процессами спонтанного восстановления (саногенеза) и приемом базисной терапии, направленной на улучшение кровоснабжения головного мозга. Стоит отметить, что аналогичные результаты были получены и при исследовании других ноотропных препаратов у пациентов с ОНМК [12].

Полученные в ходе исследования результаты демонстрируют безопасность применения препарата Проспекта у пациентов в раннем восстановительном периоде ИИ. Частота НЯ в группе Проспекта, значимо не отличающаяся от частоты в группе плацебо-терапии, подтверждает благоприятный профиль безопасности препарата.

Выявленные в группе Проспекты 4 случая сонливости, имеющие вероятную, возможную и условную связь с приемом исследуемой терапии, требуют дальнейшего изучения и внесения предупреждения о влиянии на способность управления транспортными средствами и другими потенциально опасными механизмами в регистрационное досье препарата.

Поскольку препарат Проспекта применялся в дополнение к базовой терапии, оценить эффективность монотерапии не представлялось возможным. Учитывая динамику восстановления пациентов в период последующего наблюдения, дальнейшие клинические исследования препарата важно планировать с большей длительностью периода лечения.

Таким образом, результаты клинического исследования показали эффективность и безопасность препарата Проспекта в терапии пациентов с УКР в раннем восстановительном периоде ИИ.

Конфликт интересов: исследование проведено при финансовой поддержке ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» (Москва, Россия). Регистрационный номер clinicaltrials.gov — NCT04295681.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танащян М.М. *Инсульт: пошаговая инструкция*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. Piradov MA, Maksimova MYu, Tanashyan MM. *Insul't: poshagovaya instruksiya*. M.: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.).
2. GBD 2016 Stroke Collaborators Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;48:439-458. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30034-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30034-1)
3. Krishnamurthi RV, Ikeda T, Feigin VL. Global, Regional and Country-Specific Burden of Ischaemic Stroke, Intracerebral Haemorrhage and Subarachnoid Haemorrhage: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):171-179. <https://doi.org/10.1159/000506396>
4. Ferreira M, Moro C, Franco SC. Cognitive performance after ischaemic stroke. *Dementia & Neuropsychologia*. 2015;9(2):165-175. <https://doi.org/10.1590/1980-57642015DN92000011>
5. Ronald C, Petersen MD, Oscar Lopez, Melissa J Armstrong, Thomas SD Getchius, Mary Ganguli, David Gloss, Gary S Gronseth, Daniel Marson, Tamara Pringsheim, Gregory S Day, Mark Sager, James Stevens, Alexander Rae-Grant. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90:126-135. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004826>
6. Iadecola C, Duering M, Hachinski V. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(25):3326-3344. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.034>
7. Colucci L, Bosco M, Rosario Ziello A, Rea R, Amenta F, Fasanaro AM. Effectiveness of nootropic drugs with cholinergic activity in treatment of cognitive deficit: a review. *Journal of Experimental Pharmacology*. 2012;4:163-172. <https://doi.org/10.2147/JEP.S35326>
8. Bordet R, Ihl R, Korczyn AD, Lanza G, Jansa J, Hoerr R, Guekht A. Towards the concept of disease-modifier in post-stroke or vascular cognitive impairment: a consensus report. *BMC medicine*. 2017;15(1):107. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0869-6>
9. Brainin M, Tuomilehto J, Heiss WD, Bornstein NM, Bath PM, Teuschl Y, Richard E, Guekht A, Quinn T. Post-stroke cognitive decline: an update and perspectives for clinical research. *Eur J Neurol*. 2015;22:229-238. <https://doi.org/10.1111/ene.12626>
10. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9d0e194c-8255-403f-abf0-dc58b18c241d&t=
11. Alvarez XA, Cacabelos R, Sampedro C, Couceiro V, Aleixandre M, Vargas M, Linares C, Granizo E, García-Fantini M, Baurecht W, Doppler E, Moessler H. Combination treatment in Alzheimer's disease: results of a randomized, controlled trial with cerebrolysin and donepezil. *Curr Alzheimer Res*. 2011;8(5):583-591. <https://doi.org/10.2174/156720511796391863>
12. Guekht A, Skoog I, Edmondson S, Zakharov V, Korczyn AD. ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin): A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment. *Stroke*. 2017;48(5):1262-1270. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014321>
13. Alvarez XA, Cacabelos R, Laredo M, Couceiro V, Sampedro C, Varela M, Corzo L, Fernandez-Novoa L, Vargas M, Aleixandre M, Linares C, Granizo E, Muresanu D, Moessler H. A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2006;13(1):43-54. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01222.x>
14. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2019;18(7):684-696. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30079-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30079-1)

Поступила 16.03.2021

Received 16.03.2021

Принята к печати 20.03.2021

Accepted 20.03.2021