

Терапия синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования

© Н.Н. ЗАВАДЕНКО¹, Е.В. МАКУШКИН², Д.Д. ГАЙНЕТДИНОВА³, О.В. КОЛОКОЛОВ⁴,
Е.В. МАЛИНИНА^{5, 6}, Е.А. АНТИПЕНКО⁷, Э.Ш. САГУТДИНОВА⁸, О.В. ХАЛЕЦКАЯ^{7, 9}, А.В. ДМИТРИЕВ¹⁰,
Н.Н. МАСЛОВА¹¹, В.В. МАШИН¹², М.В. ПАНТЕЛЕЕВА¹³

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;

⁵ГБУЗ «Областная клиническая специализированная психоневрологическая больница №1», Челябинск, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

⁸ООО «Европейский Медицинский Центр «УГМК-Здоровье», Екатеринбург, Россия;

⁹ООО «НИЖМЕДКЛИНИКА», Нижний Новгород, Россия;

¹⁰ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия;

¹¹ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», Смоленск, Россия;

¹²ГУЗ «Детская городская клиническая больница города Ульяновска», поликлиника №1, Ульяновск, Россия;

¹³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности нового лекарственного препарата Проспекта в терапии синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) у пациентов 7—12 лет.

Материал и методы. В многоцентровое (35 клинических центров) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование в параллельных группах включили 363 пациента (дети обоего пола в возрасте от 7 до 12 лет, средний возраст 9,3±1,7 года) с диагнозом СДВГ, подтвержденным по диагностическим критериям DSM-5, с общим баллом 22 и более по шкале оценки симптомов СДВГ Attention Deficit Hyperactivity Disorder-Rating Scale-V (ADHD-RS-V). После рандомизации пациенты 1-й группы принимали препарат Проспекта по 1 таблетке 2 раза в день; пациенты 2-й группы получали плацебо по схеме исследуемого препарата. Первичный критерий оценки эффективности — доля пациентов со снижением общего балла шкалы ADHD-RS-V на 25% и более через 8 нед лечения. В качестве дополнительных критериев оценки эффективности оценивались: изменение общего балла по шкале ADHD-RS-V от исходного через 8 нед лечения; индекс эффективности по шкале общего клинического впечатления Clinical Global Impression Efficacy Index (CGI-EI) через 8 нед лечения; показатели побочных эффектов.

Результаты. Доля пациентов со снижением общего балла шкалы ADHD-RS-V на 25% и более через 8 нед лечения в группе Проспекты составила 55,9%, в группе плацебо — 43,3% ($p=0,0199$). В группе Проспекты наблюдалось уменьшение выраженности симптомов СДВГ в виде снижения среднего балла по шкале ADHD-RS-V на 10,2±7,7 балла (в группе плацебо — на 8,1±7,9 балла); разница между снижением значений среднего балла по шкале ADHD-RS-V на фоне терапии препаратом Проспекта и плацебо составила 2,09±7,81 балла ($p=0,0096$). Средние значения итогового индекса CGI-EI, рассчитанного на основании оценок врачей-исследователей, в группе Проспекты отличались от группы плацебо — 6,9±3,2 балла против 8,0±3,1 балла ($p=0,0012$), что свидетельствует о большей клинической эффективности исследуемого препарата. По показателю частоты нежелательных явлений (НЯ) группы значимо не различались. Всего было выявлено 66 НЯ у 46 пациентов, в том числе 31 НЯ у 23 (13,2%) пациентов группы Проспекты и 35 НЯ у 23 (12,2%) участников группы плацебо ($p=0,87$). В ходе исследования случаев серьезных НЯ зарегистрировано не было. Проспекта совместима с препаратами, используемыми в педиатрической практике. Прием Проспекты не вызывал возбуждающего эффекта и не оказывал негативного влияния на сон пациентов.

Заключение. Препарат Проспекта является эффективным и безопасным средством для лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у пациентов 7—12 лет.

Ключевые слова: синдром дефицита внимания с гиперактивностью, дети, фармакотерапия, плацебо-контролируемое исследование, Проспекта.

Информация об авторах:

Заваденко Н.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>

Макушкин Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1937-5908>

Гайнетдинова Д.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-4255-9107>

Колоколов О.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6672-6873>

Малинина Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4791-3881>

Антипенко Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8972-9150>

Автор, ответственный за переписку: Заваденко Н.Н. — e-mail: zavadenko@mail.ru

Сагутдинова Э.Ш. — <https://orcid.org/0000-0002-6752-8382>

Халецкая О.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8531-3174>

Дмитриев А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8202-3876>

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

Машин В.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0085-3727>

Пантелеева М.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4099-8202>

Как цитировать:

Заваденко Н.Н., Макушкин Е.В., Гайнетдинова Д.Д., Колоколов О.В., Малинина Е.В., Антипенко Е.А., Сагутдинова Э.Ш., Халецкая О.В., Дмитриев А.В., Маслова Н.Н., Машин В.В., Пантелеева М.В. Терапия синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(11):62–68. <https://doi.org/10.17116/jnevro20221221162>

Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial

© N.N. ZAVADENKO¹, E.V. MAKUSHKIN², D.D. GAYNETDINOVA³, O.V. KOLOKOLOV⁴, E.V. MALININA^{5,6}, E.A. ANTIPENKO⁷, E.SH. SAGUTDINOVA⁸, O.V. KHALETSKAYA^{7,9}, A.V. DMITRIEV¹⁰, N.N. MASLOVA¹¹, V.V. MASHIN¹², M.V. PANTELEEVA¹³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

³Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

⁴Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

⁵Regional Clinical Specialized Psychoneurological Hospital No. 1, Chelyabinsk, Russia;

⁶South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

⁷Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

⁸European Medical Center UMMC-Health LLC, Yekaterinburg, Russia;

⁹NIZHMEDKLINIKA LLC, Nizhny Novgorod, Russia;

¹⁰Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia;

¹¹Smolensk Regional Clinical Hospital, Smolensk, Russia;

¹²Children's City Clinical Hospital of Ulyanovsk, Polyclinic No. 1, Ulyanovsk, Russia;

¹³Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Abstract

Objective. Evaluation of the efficacy and safety of the new drug Prospekta in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in patients aged 7–12 years.

Material and methods. A multicenter (35 clinical centres) double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel-group clinical trial enrolled 363 patients. The mean age was 9.3±1.7 years. Children of both sexes aged between 7 and 12 years with a diagnosis of ADHD confirmed by DSM-V diagnostic criteria were included in the study. Patients with a total score of 22 or more on the Attention Deficit Hyperactivity Disorder-Rating Scale-V (ADHD-RS-V) were included in the study. After randomisation, patients in group 1 received Prospekta, 1 tablet twice daily; patients in group 2 received placebo according to the study drug regimen. The primary efficacy criterion was the proportion of patients with a 25% or greater reduction in the overall ADHD-RS-V scale score after 8 weeks of treatment. As additional criteria for efficacy assessment were assessed: change of ADHD-RS-V total score from baseline after 8 weeks of treatment; Clinical Global Impression Efficacy Index (CGI-EI) score after 8 weeks of treatment; side effects.

Results. The proportion of patients with a 25% or more reduction in the ADHD-RS-V scale score after 8 weeks of treatment was 55.9% in the Prospekta group, and 43.3% in the placebo group ($p=0.0199$). There was a reduction of ADHD symptoms in the Prospekta group as a mean ADHD-RS-V score decreased by 10.2±7.7 (in the placebo group by 8.1±7.9); the difference between the mean ADHD-RS-V score reduction during Prospekta and placebo treatment was 2.09±7.81 ($p=0.0096$). Mean CGI-EI scores calculated on the basis of physician scores were different in the Prospekta group compared to the placebo group at 6.9±3.2 versus 8.0±3.1 ($p=0.0012$), indicating greater clinical efficacy of the study drug. The frequency of adverse events (AEs) did not differ significantly between the groups. There were a total of 66 AEs in 46 patients, including 31 AEs in 23 (13.2%) Prospekta group participants and 35 AEs in 23 (12.2%) placebo group participants ($p=0.87$). No cases of serious AEs were reported during the study. Prospekta is compatible with drugs used in pediatric practice. Prospekta did not cause an exciting effect and did not adversely affect the sleep of patients.

Conclusion. The drug Prospekta is an effective and safe treatment for ADHD in patients 7–12 years old.

Keywords: attention deficit hyperactivity disorder, children, pharmacotherapy, placebo-controlled study, Prospekta.

Information about the authors:

Zavadenko N.N. — <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>

Makushkin E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1937-5908>

Gaynetdinova D.D. — <https://orcid.org/0000-0002-4255-9107>

Kolokolov O.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6672-6873>

Malinina E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4791-3881>

Antipenko E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-8972-9150>

Corresponding author: Zavadenko N.N. — e-mail: zavadenko@mail.ru

Sagutdinova E.Sh. — <https://orcid.org/0000-0002-6752-8382>

Khaletskaya O.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8531-3174>

Dmitriev A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8202-3876>

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

Mashin V.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0085-3727>

Panteleeva M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4099-8202>

To cite this article:

Zavadenko NN, Makushkin EV, Gaynetdinova DD, Kolokolov OV, Malinina EV, Antipenko EA, Sagutdinova ESh, Khaletskaya OV, Dmitriev AV, Maslova NN, Mashin VV, Panteleva MV. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(11):62–68. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20221221162>

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) — распространенная форма нарушений нервно-психического развития, манифестирующая в детском возрасте в виде постоянно сохраняющихся в течение по крайней мере 6 мес и в разных ситуациях симптомов трех основных групп: невнимательность, импульсивность и/или избыточная двигательная активность [1, 2]. Данные симптомы имеют степень выраженности, превышающую ту, которую можно было бы ожидать, исходя из возраста ребенка и уровня его интеллектуального развития. Диагноз СДВГ подтверждается по клинически значимым нарушениям социально-психологической адаптации, которые проявляются в различных обстоятельствах, в том числе в семье, в школе, на досуге и в общественных местах.

Распространенность СДВГ в мире варьирует в пределах 1–9% [3, 4]. В России СДВГ встречается примерно у 5% детей, чаще диагностируется у мальчиков [1, 5]. Симптомы СДВГ обычно проявляются с 3–4-летнего возраста в виде гиперактивности и импульсивности. Нарушения внимания становятся очевидными во время обучения в школе. В подростковый период нивелируются выраженные проявления гиперактивности, на первый план выходят отсутствие самоконтроля, ответственности и самостоятельности, низкая успеваемость в школе, трудности взаимоотношений с окружающими, могут формироваться девиантные и асоциальные формы поведения. Диагноз СДВГ устанавливается на основании качественных клинических критериев, которые унифицированы в классификациях МКБ-10 [6] и DSM-5 [7, 8]. Американизированное понимание СДВГ, как известно, находит свое критериальное раскрытие в DSM-5, а в европейской МКБ-10 суть расстройства отражена в диагностических критериях рубрик разделов классификатора F90–F90.1. Дальнейшая проблема состоит в том, что гиперактивность и невнимательность (совсем иные, чем те, что характеризуют гиперкинетическое расстройство) могут быть симптомами тревоги или депрессивных расстройств. Таким образом, беспокойство, являющееся проявлением агитированного депрессивного расстройства, не должно вести к диагнозу гиперкинетического нарушения. Однако при изложении результатов данного исследования авторы сознательно используют термин и аббревиатуру СДВГ, широко принятые в отечественной практике и англоязычных научно-практических публикациях.

Наиболее эффективной при СДВГ является комплексная помощь, объединяющая усилия врачей, психологов, педагогов, работающих с ребенком и его семьей [1–3, 9, 10]. В лечении СДВГ важное место занимает лекарственная терапия, подходы к которой отличаются в разных странах. Отечественные специалисты для лечения СДВГ традиционно применяют препараты ноотропного ряда [1]. Во многих других странах в фармакотерапии СДВГ используются стимуляторы центральной нервной системы (ЦНС), антидепрессанты и нейрореплетики [2, 5, 9]. В России применение психостимуляторов не разрешено [1], поэтому остается актуальным поиск препарата с ноотропными свойствами

и благоприятным профилем безопасности, способного уменьшить когнитивные, поведенческие и эмоциональные нарушения у гиперактивного ребенка. К таким препаратам относится Проспекта* (ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ») [11]. Будучи одним из представителей препаратов с активным компонентом в виде технологически обработанных антител, способных вызывать конформационные изменения молекулы-мишени [13], в том числе за счет влияния на гидратные оболочки белков [14], Проспекта модифицирует функциональную активность мозгоспецифического белка S100, улучшает интегративную деятельность головного мозга, оказывая ноотропное действие [12]. Данные, полученные в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании препарата Проспекта в терапии умеренных когнитивных нарушений в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта, показали клинически значимое улучшение когнитивных функций и восстановление активности в повседневной жизнедеятельности у большинства пациентов [15]. Результаты наблюдательных программ подтвердили ноотропный эффект Проспекты [16] и доказали выраженное антиагистеническое действие этого препарата [17].

Цель настоящего исследования — получение данных об эффективности и безопасности препарата Проспекта в терапии СДВГ у детей в возрасте от 7 до 12 лет.

Материал и методы

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование в параллельных группах проводилось с 20 ноября 2020 г. по 18 февраля 2022 г. на базе 35 клинических центров в Российской Федерации в соответствии с Федеральным законом от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с доп.), ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», Guideline for Good Clinical Practice, E6 (R1, R2), Правилами надлежащей клинической практики, утвержденными приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 №200н, Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Исследование получило одобрение совета по этике при Министерстве здравоохранения РФ (выписка из протокола №141 от 14.02.2017), локальных этических комитетов медицинских организаций, принимающих участие в данном клиническом исследовании, и разрешение Министерства здравоохранения РФ №475 от 17.09.2018.

*Эпштейн О.И., Тарасов С.А. Средство для использования в гомеопатической технологии. Патент РФ на изобретение №2678979. 05.02.2019. Бюл. №4. Доступно по: <https://new.fips.ru/ofpstorage/Doc/IZPM/RUNWC1/000/000/002/678/979/%D0%98%D0%97-02678979-00001/document.pdf>. Ссылка активна на 25.10.2022.

Epstein OI, Tarasov SA. Means for use in homeopathic technology. Patent RUS No. 2678979. 05.02.2019. Byul. №4. Available at: <https://new.fips.ru/ofpstorage/Doc/IZPM/RUNWC1/000/000/002/678/979/%D0%98%D0%97-0267897900001/document.pdf>. Accessed: 25 Oct 2022. (In Russ).

В исследование отбирались дети обоего пола в возрасте от 7 до 12 лет с диагнозом СДВГ, подтвержденным диагностическими критериями DSM-5 [7, 8].

После подписания одним из родителей/усыновителей информационного листа пациента и формы информированного добровольного согласия для родителей/усыновителей пациента на участие в исследовании осуществлялись сбор жалоб, осмотр ребенка, заполнение родителем/усыновителем пациента шкалы оценки симптомов СДВГ ADHD-RS-V (Attention Deficit Hyperactivity Disorder-Rating Scale-V) [18], по которой проводилась оценка выраженности симптомов СДВГ. В исследование включались дети с общим баллом 22 и более по шкале ADHD-RS-V. Максимальное количество баллов по шкале ADHD-RS-V — 54. Регистрировались сопутствующая терапия, сопутствующие заболевания и состояния.

На визите 1 (день 1) пациента включали в исследование и рандомизировали в одну из двух терапевтических групп: 1-я группа — Проспекта по 1 таблетке 2 раза в день (2 таблетки в сутки); 2-я — плацебо по 1 таблетке 2 раза в день (2 таблетки в сутки).

Основные этапы исследования (сбор жалоб, регистрация данных объективного обследования, заполнение родителем/усыновителем шкалы ADHD-RS-V) проводились на визите 1 (день 1), затем через 4 нед (визит 2) и через 8 нед (визит 3). Каждый визит в исследовательский центр пациент осуществлял в сопровождении родителя/усыновителя. Через 2 нед (визит 1.1, неделя 2 ± 3 дня) после рандомизации и начала приема исследуемой терапии, а также в промежутке между визитами 2 и 3 (визит 2.2, неделя 6 ± 3 дня) врач-исследователь в ходе телефонных опросов на основе сбора жалоб и данных о переносимости исследуемой терапии оценивал состояние пациента и безопасность лечения. На визите 2 (неделя 4 ± 3 дня) и визите 3 (неделя 8 ± 3 дня) врач проводил сбор жалоб, регистрировал данные объективного обследования, контролировал повторное заполнение родителем/усыновителем пациента шкалы ADHD-RS-V, исследуемую терапию и терапию сопутствующих заболеваний, оценивал безопасность проводимого лечения и степень приверженности пациента исследуемой терапии (комплаентность). Дополнительно на визите 3 врач-исследователь заполнял шкалу общего клинического впечатления CGI-EI (Clinical Global Impression Efficacy Index) [19], проводил забор образцов для лабораторных исследований. Пациент прекращал прием исследуемого препарата.

За 1 мес до включения в исследование, а также в ходе его проведения не разрешалась любая терапия, используемая для лечения СДВГ и способная повлиять на неврологический статус пациента: противоэпилептические препараты, миорелаксанты, антихолинергические средства, дофаминергические средства, актовегин, психолептики, в том числе анксиолитики (транквилизаторы), снотворные и седативные средства, психоаналептики, в том числе антидепрессанты, психостимуляторы, ноотропные препараты и атомоксетин, парасимпатомиметики, а также психотерапия, психолого-педагогическая коррекция (холдинг-терапия, логопедические занятия), направленные на коррекцию основного заболевания.

Пациенты рандомизировались в группы получающих препарат Проспекта или плацебо с помощью автоматизированной интерактивной голосовой системы, основанной на генераторе случайных цифр.

В данном исследовании применялся двойной слепой плацебо-контроль. Таблетки плацебо и препарата Проспекта имели одинаковый вид и органолептические свойства. Исследуемый препарат поставлялся в упаковках и блистерах, не несущих какой-либо информации, указывающей на содержащееся действующее вещество. На картонной пачке был указан номер серии и номер упаковки, номер протокола исследования, количество таблеток в упаковке, способ применения. Пациенты, исследователи, сотрудники исследовательских центров и команда спонсора проекта не были информированы о назначенной исследуемой терапии (Проспекта или плацебо) до завершения исследования и закрытия базы данных.

Первичный критерий оценки эффективности — доля пациентов со снижением общего балла шкалы ADHD-RS-V на 25% и более через 8 нед лечения.

В качестве *дополнительных критериев оценки эффективности* в исследовании оценивались: изменение общего балла по шкале ADHD-RS-V от исходного через 8 нед лечения, изменение общего балла по подшкале «Нарушения внимания» ADHD-RS-V через 8 нед лечения, изменение общего балла по подшкале «Признаки гиперактивности/импульсивности» ADHD-RS-V через 8 нед лечения, показатели терапевтических и побочных эффектов, индекса эффективности по шкале CGI-EI через 8 нед лечения.

В период терапии проводили регистрацию нежелательных явлений (НЯ), оценивали их интенсивность (степень тяжести), связь с приемом исследуемого препарата, исход. Динамика показателей жизненно важных функций и доля пациентов с клинически значимыми отклонениями лабораторных показателей в период терапии исследуемым препаратом использовались для оценки безопасности.

Статистический анализ. Размер выборки оценивался на основании следующих положений и допущений: мощность статистических критериев принималась равной 80%, вероятность ошибки первого рода (α) допускалась менее 5%, используемые статистические критерии межгрупповых сравнений являлись двусторонними; расчет размера выборки основывался на предположениях об ожидаемом эффекте, задекларированном в основной критерии эффективности настоящего протокола; соотношение между размерами выборок групп Проспекты и плацебо составит 1:1; доля пациентов, достигших целевого снижения балла по шкале ADHD-RS-V, в группе плацебо составит не более 50%; доля пациентов, достигших целевого снижения балла по шкале ADHD-RS-V в группе Проспекты, составит не менее 66%. Для оценки превосходства исследуемого препарата над плацебо предполагалось, что размер группы составит 146 человек. С учетом коэффициента выбывания ($K_b=0,2$) планировалось подписание информированного добровольного согласия как минимум 366 родителями/усыновителями 183 пациентов в каждой группе.

Для сравнения результатов в двух группах для непрерывных переменных использовали двухвыборочный *t*-критерий Стьюдента, непараметрический критерий Уилкоксона. Для анализа динамики показателей в двух группах применяли двухфакторный дисперсионный анализ, где факторами служили «Группа» и «Визит». Частотный анализ долей (процентов) в двух группах проводился посредством точного критерия Фишера. Обработка данных и все статистические расчеты по данному протоколу проводились с использованием статистического пакета SAS-9.4 (лицензиат: ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», №70100045).

Представлены результаты ИТТ (intention-to-treat) и РР (per protocol) [в квадратных скобках] анализа эффективности.

Движение пациентов в ходе исследования. Всего были отобраны для участия в исследовании 363 пациента. После прохождения процедуры скрининга 363 пациента были рандомизированы в две группы: $n=174$ — в группу Проспекты, $n=189$ — в группу плацебо. Результаты лечения и наблюдения этих пациентов использовали для оценки безопасности исследуемой терапии (safety population, $n=363$).

В РР-анализ эффективности не вошли данные 44 пациентов (18 пациентов группы Проспекты и 26 пациентов группы плацебо) — по разным причинам, которые привели к отклонениям от протокола исследования. Получили терапию в полном объеме, прошли все предусмотренные визиты и не имели значительных отклонений от протокола 319 пациентов, в том числе 156 пациентов в группе Проспекты и 163 в группе плацебо. Данные этих пациентов использовались для РР-анализа эффективности.

Результаты

Средний возраст включенных и рандомизированных пациентов группы Проспекты составил $9,3 \pm 1,7$ [$9,4 \pm 1,7$] года, группы плацебо — $9,3 \pm 1,7$ [$9,3 \pm 1,7$] года ($p=0,81$ [$p=0,92$]). Мальчики преобладали в группах Проспекты и плацебо — $63,0$ [$62,8$] % и $65,1$ [$63,8$] %, девочки составили $37,0$ [$37,2$] % и $34,9$ [$36,2$] % соответственно ($p=0,74$ [$p=0,91$]). Пациенты обеих групп не имели различий по исходным демографическим характеристикам. Исходные показатели выраженности симптомов СДВГ по шкале ADHD-RS-V не различались у пациентов обеих групп и составили $32,5 \pm 6,0$ [$32,6 \pm 6,2$] балла и $32,7 \pm 6,3$ [$32,9 \pm 6,2$] балла в группах Проспекты и плацебо, по подшкале «Нарушения внимания» ADHD-RS-V — $18,4 \pm 3,3$ [$18,4 \pm 3,4$] балла и $18,3 \pm 3,5$ [$18,4 \pm 3,5$] балла, по подшкале «Признаки гиперактивности/импульсивности» ADHD-RS-V — $14,1 \pm 4,2$ [$14,2 \pm 4,3$] балла и $14,4 \pm 4,4$ [$14,5 \pm 4,4$] балла соответственно.

Препараты сопутствующей терапии получали $9,2$ [$7,7$] % пациентов группы Проспекты и $10,1$ [$9,8$] % пациентов группы плацебо, в том числе назальные препараты ($1,1$ [$1,3$] % группы Проспекты и $3,2$ [$3,1$] % группы плацебо; $p=0,29$ [$p=0,45$]), нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты ($2,3$ [$1,9$] % и $2,6$ [$2,5$] %; $p=1,00$ [$p=1,00$]), препараты для лечения заболеваний горла ($0,6$ [$0,6$] % и $1,6$ [$1,8$] %; $p=0,62$ [$p=0,62$]), иммуномодуляторы ($0,6$ [$0,6$] % и $1,6$ [$1,8$] %; $p=0,62$ [$p=0,62$]), антибактериальные препараты системного действия ($1,7$ [$0,6$] % и 0 [0] %; $p=0,11$ [$p=0,49$]), противовирусные препараты для системного применения ($1,1$ [$0,6$] % и $0,5$ [$0,6$] %; $p=0,61$ [$p=1,00$]), анальгетики ($0,6$ [0] % и $1,1$ [$1,2$] %; $p=1,00$ [$p=0,50$]), препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей ($0,6$ [$0,6$] % и $1,1$ [$1,2$] %; $p=1,00$ [$p=1,00$]), противокашлевые препараты и препараты для лечения простудных заболеваний ($1,1$ [$0,6$] % и $0,5$ [$0,6$] %; $p=0,61$ [$p=1,00$]). Прием других лекарственных средств зарегистрирован в единичных случаях. Статистический анализ с помощью точного критерия Фишера не показал значимых различий между группами по частоте сопутствующих заболеваний ($p=0,23$ [$p=0,45$]) и применения препаратов сопутствующей терапии ($p=0,86$ [$p=0,56$]) (ИТТ-анализ и РР-анализ).

С учетом возраста пациентов данные по контрацепции не собирались. Средние значения комплаентности пациентов

групп Проспекты и плацебо были близки к 100% и не имели значимых различий между группами на визитах 2 и 3 («Группа»: $F_{1/358}=0,01$; $p=0,93$; «Визит»: $F_{1/357}=11,07$; $p=0,001$; «Группа*Визит»: $F_{1/357}=0,33$; $p=0,57$ [«Группа»: $F_{1/319}=0,42$; $p=0,52$; «Визит»: $F_{1/319}=4,05$; $p=0,0449$; «Группа*Визит»: $F_{1/319}=1,38$; $p=0,24$]).

Результаты по оценке эффективности. Доля пациентов со снижением общего балла шкалы ADHD-RS-V на 25% и более через 8 нед лечения в группе Проспекты составила $55,9$ [$57,1$] %, в группе плацебо — $43,3$ [$44,2$] % ($p=0,0199$ [$p=0,0251$]). При этом у $92,9$ [$86,1$] % пациентов группы Проспекты отмечалось снижение выраженности симптомов СДВГ ($p=0,04$ по сравнению с плацебо).

На фоне приема препарата Проспекта отмечено уменьшение выраженности невнимательности, что проявлялось в улучшении концентрации внимания при выполнении заданий или во время игр, удержании внимания на деталях, способности придерживаться предлагаемых инструкций и полностью выполнять школьные домашние задания, работу по дому, поручения взрослых. Об этом свидетельствовало снижение среднего балла по подшкале «Нарушения внимания» ADHD-RS-V через 8 нед лечения препаратом Проспекта на $5,4 \pm 4,3$ [$5,5 \pm 4,3$] балла (против $4,3 \pm 4,3$ [$4,2 \pm 4,2$] балла в группе плацебо, $p=0,0063$ [$p=0,0062$]), т.е. на 24%. Разница между изменениями значений среднего балла по подшкале «Нарушения внимания» ADHD-RS-V через 8 нед терапии препаратом Проспекта и плацебо составила $1,15 \pm 4,30$ [$1,25 \pm 4,27$] балла ($p=0,0063$ [$p=0,0062$]).

Средний балл по подшкале «Признаки гиперактивности/импульсивности» ADHD-RS-V снизился на $4,8 \pm 4,2$ [$4,9 \pm 4,3$] балла в группе Проспекты (против $3,9 \pm 4,3$ [$3,9 \pm 4,4$] балла в группе плацебо), т.е. на 34%. Разница между изменением суммарного балла подшкалы «Признаки гиперактивности/импульсивности» ADHD-RS-V на фоне терапии препаратом Проспекта и плацебо составила $0,94 \pm 4,27$ [$1,00 \pm 4,33$] балла ($p=0,0525$ [$p=0,0635$]).

Средние значения итогового индекса CGI-EI, рассчитанного на основании оценок врачей-исследователей, значимо различались между группами Проспекты и плацебо — соответственно $6,9 \pm 3,2$ [$6,8 \pm 3,2$] балла против $8,0 \pm 3,1$ [$8,0 \pm 3,0$] балла ($p=0,0012$ [$p=0,0005$]), что свидетельствует о большей клинической эффективности исследуемого препарата Проспекта.

Анализ лекарственного взаимодействия по зарегистрированным НЯ свидетельствует об отсутствии случаев негативного взаимодействия препарата Проспекта с лекарственными средствами сопутствующей терапии ($p=1,0$).

Результаты по оценке безопасности. Оценка безопасности терапии проводилась на основании данных всех включенных в исследование пациентов, которые получили хотя бы одну дозу изучаемого препарата/плацебо ($n=363$). В ходе исследования проводилась оценка показателей жизненно важных функций, динамики лабораторных показателей, регистрировались НЯ, оценивалась их связь с приемом препарата, степень тяжести и исход.

Средние значения систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений и дыхания не отличались от исходных значений и при сравнении между исследуемыми группами. Средние показатели общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи не выходили за пределы нормативных значений, предоставленных лабораторией. Всего в группе

Перспекты зарегистрировано 9 НЯ, связанных с отклонениями индивидуальных лабораторных показателей от нормативных значений, у 7 (4,0%) пациентов (против 8 НЯ у 3 (1,6%) пациентов группы плацебо, $p=0,20$). Все эти НЯ либо не имели причинно-следственной связи с приемом препарата Перспекта по мнению врачей-исследователей, либо эта связь была условной.

За исследуемый период было зарегистрировано 66 НЯ у 46 пациентов, в том числе 31 НЯ у 23 (13,2%) пациентов группы Перспекты и 35 НЯ у 23 (12,2%) участников группы плацебо. Согласно частотному анализу (точный критерий Фишера), не было обнаружено значимых различий между числом пациентов с НЯ в группах Перспекты и плацебо ($p=0,87$). Не зарегистрировано ни одного НЯ с достоверной связью с приемом Перспекты. Распределение НЯ по степени тяжести и причинно-следственной связи достоверно не различалось между группами. В ходе исследования не выявлено случаев развития серьезных НЯ.

Обсуждение

Оценка результатов показала, что терапевтический ответ на применение препарата Перспекта в течение 8 нед (уменьшение проявлений СДВГ на 25% и более по шкале ADHD-RS-V, что является значимым регрессом симптомов основного заболевания) отмечен у значимо большей доли пациентов по сравнению с группой, принимавшей плацебо.

Лечение препаратом Перспекта в течение 8 нед способствовало клинически значимому снижению суммарного балла СДВГ у 55,9 [57,1]% пациентов, тогда как в группе терапии плацебо — у 43,3 [44,2]% пациентов ($p=0,0199$ [$p=0,0251$]). Стоит отметить, что применение ноотропных лекарственных препаратов в терапии СДВГ у детей в 60% случаев дает положительный эффект [1]. Данные представленного исследования соответствуют ожидаемой величине эффективности.

За период исследования (8 нед) в группе Перспекты наблюдалось уменьшение выраженности симптомов СДВГ в виде снижения среднего балла по шкале ADHD-RS-V на $10,2\pm 7,7$ [$10,4\pm 7,9$] балла (в группе плацебо — на $8,1\pm 7,9$ [$8,1\pm 7,8$] балла); разница между изменениями значений среднего балла по шкале ADHD-RS-V на фоне терапии препаратом Перспекта и плацебо составила $2,09\pm 7,81$ [$2,25\pm 7,85$] балла ($p=0,0096$ [$p=0,0132$]). Выявленное снижение среднего балла по шкале ADHD-RS-V от исходного, продемонстрированное в группе Перспекты, в относительных величинах (30,7% [31,0]%) превышает клинически значимый порог — снижение общего балла шкалы ADHD-RS-V на 25% и более. Таким образом, терапия препаратом Перспекта в течение 8 нед способствовала более значимому уменьшению выраженности симптомов СДВГ (при оценке по шкале ADHD-RS-V) по сравнению с плацебо.

На фоне приема препарата Перспекта достигнуто значимое уменьшение выраженности симптомов нарушения внимания, о чем свидетельствует уменьшение общего балла по данной подшкале ADHD-RS-V через 8 нед лечения препаратом Перспекта на $5,4\pm 4,3$ [$5,5\pm 4,3$] балла (против $4,3\pm 4,3$ [$4,2\pm 4,2$] балла в группе плацебо). Разница между значениями среднего балла по подшкале «Нарушения внимания» ADHD-RS-V через 8 нед терапии препаратом Перспекта и плацебо составила $1,15\pm 4,30$ [$1,25\pm 4,27$] балла ($p=0,0063$ [$p=0,0062$]). Таким образом, учитывая ноотроп-

ное действие Перспекты, подтверждено влияние препарата в первую очередь на проявления СДВГ, связанные с нарушениями внимания.

К окончанию 8 нед лечения в группе Перспекты наблюдалось уменьшение симптомов гиперактивности/импульсивности в виде снижения среднего балла по подшкале «Признаки гиперактивности/импульсивности» ADHD-RS-V на $4,8\pm 4,2$ [$4,9\pm 4,3$] балла (против $3,9\pm 4,3$ [$3,9\pm 4,4$] балла в группе плацебо). Разница между значениями среднего балла подшкалы «Признаки гиперактивности/импульсивности» ADHD-RS-V через 8 нед терапии препаратом Перспекта и плацебо составила $0,94\pm 4,27$ [$1,00\pm 4,33$] балла ($p=0,0525$ [$p=0,0635$]).

Средние значения итогового индекса CGI-EI, рассчитанного на основании оценок врачей-исследователей, в группе Перспекты отличались от группы плацебо — $6,9\pm 3,2$ [$6,8\pm 3,2$] балла против $8,0\pm 3,1$ [$8,0\pm 3,0$] балла ($p=0,0012$ [$p=0,0005$]), что свидетельствует о большей клинической эффективности исследуемого препарата Перспекта. По показателю частоты побочных эффектов группы значимо не различались.

Анализ лекарственного взаимодействия по зарегистрированным НЯ свидетельствует об отсутствии случаев негативного взаимодействия препарата Перспекта с лекарственными средствами сопутствующей терапии ($p=1,0$), что позволяет использовать препарат Перспекта с назальными лекарственными средствами для лечения заболеваний дыхательной системы, нестероидными противовоспалительными и противоревматическими средствами, препаратами для лечения заболеваний горла, иммуномодуляторами, антибактериальными и противовирусными препаратами системного действия, анальгетиками, лекарственными средствами для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, противокашлевыми и препаратами для лечения простудных заболеваний.

Исследование подтвердило безопасность препарата Перспекта в лечении детей с СДВГ без возбуждающего эффекта, синдрома отмены и привыкания. За наблюдаемый период не было выявлено отрицательного влияния проводимой терапии на показатели жизненно важных функций, лабораторные показатели, сон пациентов, а также не были выявлены НЯ, имеющие определенную причинно-следственную связь с препаратом. Пациенты с СДВГ хорошо переносили лечение и показали высокий уровень приверженности терапии.

Следует отметить некоторые ограничения исследования. Учитывая известную высокую частоту плацебо-ответа у пациентов с СДВГ, вероятно, применение перекрестного дизайна могло бы быть более информативным. Важно подчеркнуть, что ни одно из рекомендованных лекарственных средств для лечения СДВГ не продемонстрировало 100%-ную эффективность в лечении данного заболевания.

Заключение

Таким образом, в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании подтверждена терапевтическая эффективность и безопасность применения препарата Перспекта в терапии СДВГ у детей. Терапевтическая активность препарата Перспекта у детей с СДВГ может быть объяснена положительным влиянием на обменные процессы в ЦНС, что способствует созреванию тормозных и активирующих регуляторных систем

головного мозга ребенка. Эффект препарата Проспекта в течение 8-недельного курса лечения реализуется за счет проявления ноотропного действия.

Протокол исследования опубликован на сайте Clinical Trials.gov. Identifier: NCT04569357.

Проведенное клиническое исследование, описанное в данной публикации, финансировалось за счет гранта

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ». Авторы публикации получили грант от ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ».

The clinical study described in this publication was funded by a grant from RESEARCH AND PRODUCTION COMPANY MATERIA MEDICA HOLDING LLC. The authors of the publication received a grant from RESEARCH AND PRODUCTION COMPANY MATERIA MEDICA HOLDING LLC.

Приложение к статье «Клинические характеристики гиперкинетических расстройств» опубликовано на сайте mediasphera.ru <https://goo.su/v1Mu>

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zavadenko N.N. Синдром дефицита внимания и гиперактивности: новое в диагностике и лечении. *Журнал медико-биологических исследований*. 2014;1:31-39.
- Zavadenko NN. Attention deficit hyperactivity disorder: new in diagnosis and treatment. *Journal of Biomedical Research*. 2014;1:31-39. (In Russ.).
- NICE guideline. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. Published date: March 2018. Last updated: September 2019. Accessed September 08, 2022. www.nice.org.uk/guidance/ng87
- Wolraich ML, Hagan JF, Allan C, et al. AAP Subcommittee on Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2019;144(4):e20192528. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-2528>
- Rohde LA, Buitelaar JK, Gerlach M, Faraone SV. *The World Federation of ADHD Guide*. Porto Alegre: Artmed; 2019:124.
- Баранов А.А., Белоусов Ю.Б., Бочков Н.П. и др. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: этиология, патогенез, клиника, течение, прогноз, терапия, организация помощи (экспертный доклад). Москва, программа «Внимание» «Чаритиз Эйд Фаундейшн» в РФ; 2007:64. Baranov AA, Belousov YuB, Bochkov NP, et al. *Attention deficit disorder with hyperactivity: etiology, pathogenesis, clinic, course, prognosis, therapy, organization of care (expert report)*. Moscow, the program "Attention" of the Charity Aid Foundation in the Russian Federation; 2007:64. (In Russ.).
- МКБ-10 — Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Исследовательские диагностические критерии. СПб; 1994. ICD-10 — *International Classification of Diseases (10th revision). Classification of mental and behavioral disorders. Research diagnostic criteria*. SPb; 1994. (In Russ.).
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th edition Revision) (DSM-5)*. The American Psychiatric Association, 2013, Washington, DC.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th edition Revision) (DSM-5-TR)*. The American Psychiatric Association, 2018. Accessed September 08, 2022. <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
- Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. Accessed September 08, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-attention-deficit-hyperactivity-disorder-adhd>
- Feldman ME, Charach A, Bélanger SA. ADHD in children and youth: Part 2-Treatment. *Paediatr Child Health*. 2018;23(7):462-472. <https://doi.org/10.1093/pch/pxy113>
- Инструкция по медицинскому применению препарата Проспекта. Ссылка активна на 08.09.22. Instructions for the medical use of the drug Prospekta. Accessed September 08, 2022. (In Russ.). https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0c47ac45-d055-4879-b8f3-bf6d2400318f
- Вознюк И.А., Заваденко Н.Н., Камчатнов П.Р. и др. Итоги круглого стола: современные подходы к медикаментозной терапии когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8):147-152. Voznyuk IA, Zavadenko NN, Kamchatnov PR, et al. Results of the round table: modern approaches to drug therapy of cognitive disorders in cerebrovascular pathology. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(8):147-152. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121081147>
- Tarasov SA, Gorbunov EA, Don ES, et al. Insights into the mechanism of action of highly diluted biologics. *The Journal of Immunology*. 2020;205(5):1345-1354. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000098>
- Woods KN. New insights into the microscopic interactions associated with the physical mechanism of action of highly diluted biologics. *Scientific Reports*. 2021;11(1):13774. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93326-1>
- Белова А.Н., Богданов Э.И., Вознюк И.А. и др. Терапия умеренных когнитивных расстройств в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта: результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5):33-39. Belova AN, Bogdanov EI, Voznyuk IA, et al. Therapy of moderate cognitive disorders in the early recovery period of ischemic stroke: results of a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(5):33-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105133>
- Шварцман Г.И., Скоромец А.А., Живолупов С.А. и др. Терапия умеренных когнитивных нарушений и астении у пациентов с цереброваскулярной патологией: результаты многоцентровой открытой проспективной наблюдательной программы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(8):82-88. Shvartsman GI, Skoromets AA, Zhivolupov SA, et al. Therapy of moderate cognitive impairment and asthenia in patients with cerebrovascular pathology: results multicenter open prospective observational program. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(8):82-88. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212208188>
- Верткин А.Л. Когнитивные нарушения у пациентов с астенией после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19): особенности возникновения и подходы к лечению. Результаты наблюдательной программы. *Амбулаторный врач*. 2022;63:1-7. Ссылка активна на 08.09.22. Vertkin AL. Cognitive impairment in patients with asthenia after a new coronavirus infection (COVID-19): features of occurrence and treatment approaches. The results of the observation program. *Outpatient Doctor*. 2022;63:1-7. (In Russ.). Accessed September 08, 2022. <https://ambdoc.ru/learning/electronic-bulletin/izbrannye-voprosy-vnutrenney-meditsiny-63/earning/electronic-bulletin/izbrannye-voprosy-vnutrenney-meditsiny-63>
- DuPaul GJ, Power TJ, Anastopoulos AD, Reid R. ADHD Rating Scale-5 for Children and Adolescents, Revised Edition. Checklists, Norms, and Clinical Interpretation. *Guilford Press*. 2016:124.
- Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007;4(7):28-37.

Поступила 20.09.2022

Received 20.09.2022

Принята к печати 04.10.2022

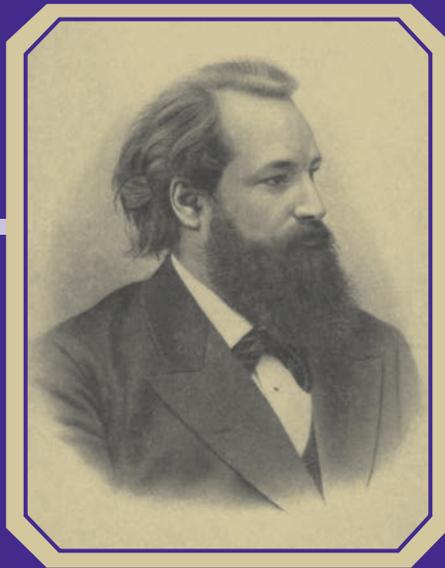
Accepted 04.10.2022

ISSN 1997-7298 (Print)
ISSN 2309-4729 (Online)

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 122



11'2022

Научно-практический журнал
Основан в 1901 г.

МЕДИА  СФЕРА