

Наблюдательное исследование эффективности и безопасности применения препарата Ампассе у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями при хронической ишемии головного мозга

© Ю.В. ЖИТКОВА¹, А.А. ГАСПАРЯН¹, М.В. САЙХУНОВ¹, А.В. КИСЕЛЕВ², С.В. СТОVBУН²

¹ГАОУЗ «Межрегиональный клиничко-диагностический центр», Казань, Россия;

²ФГБУН «Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова» Российской академии наук, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение эффективности и безопасности Ампассе в лечении синдрома умеренных когнитивных нарушений (УКН) у пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ) и в качестве адьювантной терапии в лечении хронических болевых синдромов различного генеза.

Материал и методы. Пятьдесят пациентов (возраст 67,2±7,4 года) с синдромом УКН на фоне ХИГМ, страдающие хроническими болевыми синдромами различного генеза, получали Ампассе в дозе 25 мг/сут внутривенно струйно в течение 15 дней. На визите скрининга, 15, 30 и 180-й дни наблюдения проводилась оценка когнитивных функций, эмоциональной сферы, выраженности болевого синдрома, качества сна и качества жизни.

Результаты. У 95% пациентов на фоне терапии отмечено улучшение когнитивных функций (увеличение на 2 балла значений по шкалам MoCa и MMSE, $p<0,05$). Максимальная выраженность улучшения когнитивных функций достигнута к 30-му дню наблюдения. К 180-му дню наблюдения 5% пациентов вернулись к исходному уровню когнитивных функций, что, вероятно, обусловило необходимость повторного курса терапии для поддержания клинического эффекта. Антиамнестический эффект Ампассе проявлялся также у пациентов с мультифункциональным амнестическим типом УКН, что, возможно, свидетельствует о коморбидности ХИГМ и нейродегенеративного заболевания. У 84% пациентов в ходе лечения отмечено снижение интенсивности боли (уменьшение на 2,3 балла по ВАШ, снижение потребления анальгетиков на 1,5 таблетки в сутки, $p<0,05$). Полученный эффект сохранялся в течение всего периода наблюдения и был связан с улучшением качества сна. В процессе лечения не выявлено случаев тревоги и депрессии. У всех пациентов отмечено улучшение качества жизни по шкале SF-36. Применение Ампассе характеризовалось хорошей переносимостью и безопасностью.

Заключение. Применение Ампассе эффективно и безопасно при лечении УКН при ХИГМ и способствует уменьшению клинических проявлений болевых синдромов различного генеза. Механизм противоболевого действия Ампассе, необходимость и оптимальные сроки проведения повторных курсов терапии требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, когнитивные нарушения, нейропротективная терапия, ампакины.

Информация об авторах:

Житкова Ю.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9851-4362>

Гаспарян А.А. — <https://orcid.org/0009-0007-8008-672X>

Сайхунов М.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6059-5219>

Киселев А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8807-405X>

Стовбун С.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8820-9615>

Автор, ответственный за переписку: Житкова Ю.В. — e-mail: zhitkova@mail.ru

Как цитировать:

Житкова Ю.В., Гаспарян А.А., Сайхунов М.В., Киселев А.В., Стовбун С.В. Наблюдательное исследование эффективности и безопасности применения препарата Ампассе у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями при хронической ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(10):75-80.
<https://doi.org/10.17116/jnevro202312310175>

Observational study of the efficacy and safety of the drug Ampasse in patients with moderate cognitive impairment in chronic cerebral ischemia

© YU.V. ZHITKOVA¹, A.A. GASPARYAN¹, M.V. SAIHUNOV¹, A.V. KISELEV², S.V. STOVNBUN²

¹Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan, Russia;

²Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Moscow, Russia

Abstract

Objective. The study of the efficacy and safety of drug Ampasse in the treatment of mild cognitive impairment syndrome (MCI) in patients with chronic cerebral ischemia (CCI) and as an adjuvant therapy in the treatment of chronic pain syndromes of various origins. **Material and methods.** 50 patients with an average age of 67±7.4 years with MCI syndrome against the background of CCI, suffering from chronic pain syndromes of various origins, received the drug Ampasse at a dose of 25 mg per day intravenously by bolus for 15 days. At the screening visit, day 15 of therapy, day 30, and day 180 of the observation period, cognitive functions, emotional sphere, severity of pain syndrome, sleep quality, and quality of life were assessed.

Results. In 95% of patients during therapy, an improvement in cognitive functions was noted (increase by 2 points on scales MoCA and MMSE, $p < 0.05$). The maximum severity of cognitive improvement was achieved by the 30th day of observation. By the 180th day of observation, 5% of patients had returned to their original cognitive status, which is probably due to the need for a repeated course of therapy to maintain the clinical effect. The anti-amnesic effect of Ampasse was also manifested in patients with a multi-functional amnesic phenotype of MCI, which may indicate a comorbidity with a neurodegenerative disease. A total of 84% of patients experienced a decrease in pain intensity during treatment (decrease by 2.3 points on VAS, decrease in consumption of analgesics by 1.5 tablets per day, $p < 0.05$). This effect persisted throughout the observation period and was associated with improved sleep quality. In the course of treatment, no cases of anxiety or depression were detected. All patients showed an improvement in their quality of life according to the scale SF-36. The use of Ampasse showed a good level of tolerability and safety.

Conclusion. The use of Ampasse is effective and safe in the treatment of MCI in CCI and helps to reduce the clinical manifestations of pain syndromes of various origins. The mechanism of the analgesic action of Ampasse, as well as the need for and optimal timing of repeated courses of therapy, require further study.

Keywords: chronic cerebral ischemia, cognitive impairment, neuroprotective therapy, ampakines.

Information about the authors:

Zhitkova Yu.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9851-4362>

Gasparyan A.A. — <https://orcid.org/0009-0007-8008-672X>

Saihunov M.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6059-5219>

Corresponding author: Zhitkova Yu.V. — e-mail: zhitkova@mail.ru

Kiselev A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8807-405X>

Stovbun S.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8820-9615>

To cite this article:

Zhitkova YuV, Gasparyan AA, Saihunov MV, Kiselev AV, Stovbun SV. Observational study of the efficacy and safety of the drug Ampasse in patients with moderate cognitive impairment in chronic cerebral ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(10):1–6. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20231231011>

Когнитивные нарушения (КН) являются облигатным клиническим синдромом хронической ишемии головного мозга (ХИГМ), составляют ядро клинической картины и развиваются задолго до формирования других неврологических синдромов [1–5]. Сосудистые КН имеют характерный неамнестический фенотип с преимущественным нарушением регуляторных функций (планирования и организации произвольной деятельности), ослаблением внимания. Они обусловлены поражением мелких пенетрантных артерий, кровоснабжающих базальные ганглии и подкорковое белое вещество [6]. В клинической практике у пациентов со структурными изменениями вещества головного мозга сосудистого характера часто выявляется смешанный (амнестический и неамнестический) фенотип КН, что говорит о коморбидности сосудистых и нейродегенеративных процессов [6, 7].

Основу клинической картины КН как при ХИГМ, так и при болезни Альцгеймера составляют феномены нейроваскулярного разобщения и гипоперфузия с развитием энергодефицита и запуском процесса глутаматной эксайтотоксичности [6, 8]. В связи с этим в лечении КН при ХИГМ представляет интерес новый класс ноотропных препаратов — ампакины (*англ.*: ampakines), влияющие на нейропластичность и экспрессию нейротрофических факторов за счет модуляции АМРА-рецепторов. В экспериментальных исследованиях установлена также анальгетическая активность ампакинов, обсуждается их способность улучшать настроение, смягчать побочные эффекты приема алкоголя, нейролептиков и наркотических анальгетиков, без подавления противоболевого действия последних [8–10]. Одним из представителей ампакинов, зарегистрированных как ноотропное средство, применяемое в лечении пациентов с ХИГМ, является препарат Ампассе, в более ранних клинических исследованиях показавший благоприятный профиль переносимости и высокую эффективность в отношении улучшения когнитивных функций, эмоционального состояния, качества сна и общего самочувствия пациентов [11–14].

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности Ампассе в лечении синдрома умеренных КН (УКН) у пациентов с ХИГМ и в качестве адьювантной терапии в лечении хронических болевых синдромов различного генеза.

Материал и методы

Обследованы 50 пациентов (29 женщин и 21 мужчина), госпитализированных в отделение неврологии ГАУЗ МКДЦ Казани. Средний возраст пациентов составил $67 \pm 7,4$ года.

Критерии включения: пациенты обоих полов старше 18 лет с диагнозом ХИГМ, установленным на основании современных критериев, включая нейровизуализационное подтверждение [1–6]; наличие синдрома УКН, соответствующего диагностическим критериям NIA-AA [15, 16] и DSM-5 [17], подтвержденного нейропсихологическим обследованием; наличие хронического болевого синдрома любого генеза.

Критерии невключения: синдром деменции, подтвержденный нейропсихологическим обследованием; наличие депрессии, подтвержденной опросником Монтгомери—Асберга (*англ.*: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS); тяжелая черепно-мозговая травма в анамнезе, тяжелые соматические заболевания, инфекции, интоксикации, дисметаболические и иные состояния, способные вызвать КН; острое нарушение мозгового кровообращения или острый инфаркт миокарда, перенесенные менее 1 года назад; беременность, кормление грудью; одновременное участие пациента в другом клиническом исследовании; применение препаратов с ноотропным, нейропротективным и нейрометаболическим эффектами за 60 дней до начала исследования.

Состояние когнитивных функций оценивалось по шкалам MoCA и MMSE, показатели когнитивного функционирования (способность к выполнению повседневных дел) — по шкале Lawton и Brody, согласно современным клиническим рекомендациям по диагностике когнитивных

расстройств [7, 18]. Выраженность депрессии оценивалась по шкале MADRS. Качество сна — при помощи Питтсбургского индекса качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) по семи компонентам: субъективное качество сна, латентный период сна, продолжительность сна, эффективность сна, нарушения сна, использование снотворных и дневная дисфункция в течение последнего месяца. Интенсивность болевого синдрома оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Оценка качества жизни проводилась при помощи опросника SF-36. Первичная конечная точка эффективности Ампасе — доля пациентов с положительной динамикой в отношении глобальных когнитивных функций. Дополнительной задачей исследования явилась сравнительная оценка эмоционального фона пациентов, качества сна и качества жизни до и после лечения.

Все пациенты более 5 лет страдали артериальной гипертензией и/или атеросклерозом брахиоцефальных артерий, подтвержденным ультразвуковыми методами обследования; 15 пациентов — сахарным диабетом 2-го типа. Все участники находились на стабильной регулярной терапии по поводу фоновых заболеваний, показатели АД и гликемия на момент включения в исследование компенсированы. Пациенты предъявляли жалобы на быструю утомляемость при выполнении повседневных дел (97% участников), шум в голове (72%), нарушение координации (65%), нарушение сна (54%), колебания настроения и тревожность (88%). Жалобы на снижение мыслительных способностей предъявляли 58% пациентов. При неврологическом осмотре у всех пациентов выявлено многоочаговое поражение двигательных систем: пирамидные, экстрапирамидные и атактические нарушения.

На визите скрининга средний балл составил по шкалам MoCA $23,4 \pm 1,4$ и MMSE $26,7 \pm 1,4$; по шкале Lawton и Brody инструментальная повседневная активность (ИА) — $19 \pm 1,5$ балла, базисная повседневная активность (БА) — $22 \pm 1,2$ балла. Учитывался фенотип КН, который на момент включения в исследование у 87% пациентов соответствовал мультифункциональному амнестическому и у 13% — неамнестическому, что подтверждалось соответствующими субтестами шкал MoCA и MMSE. На момент включения в исследование среднее значение по шкале PSQI составило $9 \pm 3,2$ балла, что подтверждает наличие инсомнии. Симптомы инсомнии наблюдались более 3 мес и были связаны с болевым синдромом и никтурией. Несмотря на наличие жалоб на изменение настроения у 88% пациентов, исходная оценка по шкале MADRS составила $3,5 \pm 1,5$ балла, что говорит об отсутствии клинически определяемой депрессии.

У всех пациентов имелся хронический болевой синдром различного генеза, значение по ВАШ составило $5,1 \pm 2,2$ балла; вертеброгенные боли имелись у 32 пациентов, головная боль напряжения — у 12, артралгиями на фоне остеоартрита страдали 3 пациента, одновременно головной болью напряжения и нейропатической болью после реваскуляризирующей операции на нижних конечностях — 1. По поводу болевых синдромов пациенты принимали противоболевые средства, включая нестероидные противовоспалительные препараты ($n=46$), миотропные спазмолитики ($n=14$) и габапентин ($n=1$). Количество разовых доз анальгетика в сутки составляло от 1 до 4.

Участники исследования получали Ампасе в дозе 25 мг/сут внутривенно струйно медленно в течение 15 дней подряд. Период наблюдения составил 180 дней. На визите скрининга (визит 1), а также на 15-й день лечения (визит 2), 30 ± 2 дня (визит 3) и 180 ± 3 дня (визит 4) проводи-

лись оценка когнитивных функций, эмоциональной сферы, физикальный осмотр, неврологический осмотр, оценка сопутствующей терапии, выраженности болевых проявлений, качества сна и качества жизни. Для оценки безопасности на каждом визите проводилась регистрация нежелательных явлений (НЯ) и оценка состояния витальных функций.

Статистический анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнялся с помощью *U*-критерия Манна—Уитни, дисперсионный анализ — с использованием *F*-критерия Фишера, корреляционный анализ — непараметрического метода Спирмена. Данные представлены в виде среднего (*M*), стандартного отклонения (σ), медианы (*Me*).

Результаты

Все 50 пациентов, включенных в исследование, завершили курс лечения и период наблюдения. Оценка когнитивных функций до и после лечения позволила установить клиническое улучшение в виде увеличения на 2 балла по шкалам MoCA и MMSE у 95% пациентов как с неамнестическим, так и с мультифункциональным амнестическим фенотипом УКН (табл. 1). Максимальное улучшение показателей имело место к 30-му дню наблюдения. К 180-му дню наблюдения 5% пациентов вернулись к исходному уровню когнитивных функций. Отмечено улучшение когнитивного функционирования по шкале Lawton и Brody в виде увеличения показателей инструментальной и базисной активности на 1,4 балла ($p < 0,05$) (табл. 2). Среди показателей инструментальной активности повысилась эффективность контроля приема лекарств, финансовых операций, качества выполнения домашней работы и совершения самостоятельных покупок. Базисные показатели когнитивного функционирования улучшались за счет качества выполнения мероприятий по уходу за собой и самостоятельности передвижений вне дома на большие расстояния. Улучшение показателей когнитивного функционирования отмечено уже к концу лечения, оно сохранялось в течение всего периода наблюдения. Доля невосприимчивых к лечению пациентов составила 5%. Ухудшения когнитивных функций и когнитивного функционирования относительно исходных показателей в ходе исследования не наблюдалось.

Оценка интенсивности хронического болевого синдрома по шкале ВАШ и потреблению анальгетиков была заявлена в качестве вторичной конечной точки эффективности Ампасе. К концу курса лечения Ампасе 42 (84%) пациента, в том числе с висцеральными и нейропатическими болевыми синдромами, отметили уменьшение выраженности болей (оценка по ВАШ уменьшилась на 2,3 балла, $p < 0,001$), которое сохранялось в течение всего периода наблюдения (см. рисунок). Потребность в анальгетиках уменьшилась в среднем на 1,5 таблетки в сутки ($p < 0,05$). У 8 участников не наблюдалась динамика болевого синдрома на фоне терапии.

К концу лечения 90% пациентов, исходно предъявляющих жалобы на колебания настроения, отметили его улучшение. Согласно объективной оценке на визитах 2, 3 и 4, случаев депрессии или тревоги не зарегистрировано: значения по шкале MADRS статистически значимо не отличались от визита скрининга ($p = 0,08$).

Все пациенты с инсомнией до начала терапии оценивали качество своего сна в диапазоне от «очень плохое» до «скорее, плохое». К концу лечения 25 (93%) участников из числа пациентов с инсомнией отметили повышение удовлетво-

Таблица 1. Динамика состояния когнитивных функций, баллы

Table 1. Dynamics of the state of cognitive functions, points

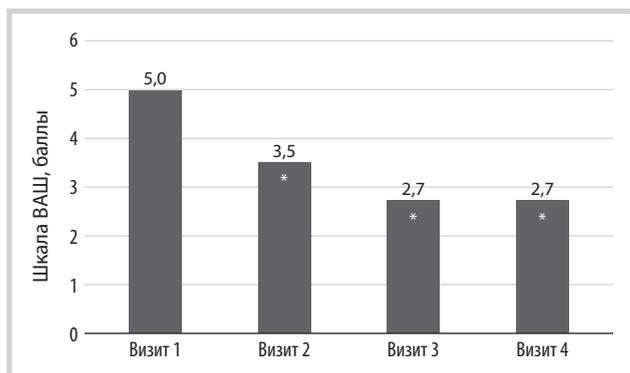
Показатель	Визит 1		Визит 2		Визит 3		Визит 4	
	MoCA	MMSE	MoCA	MMSE	MoCA	MMSE	MoCA	MMSE
<i>M</i>	23,4	26,7	24,7	27,9	25,9	28,4	25,4	28,0
σ	1,4	1,4	1,1	1,5	1,3	1,5	1,4	1,6
Me	24,0	26,0	24,0	28,0	26,0	29,0	25,0	28,0
ДИ 95%	23,0—23,7	26,4—26,9	24,4—24,9	27,4—28,2	25,6—26,3	28,0—29,7	25,0—25,8	27,6—28,4
<i>p</i>			<0,04	<0,04	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: *p* — уровень значимости различий с визитом 1.
Note. Here in Table 2–3: *p* — level of significance of differences with the visit 1.

Таблица 2. Динамика показателей ИА и БА по шкале Lawton и Brody, баллы

Table 2. Dynamics of instrumental activity and basic activity to on the Lawton & Brody scale, points

Показатель	Визит 1		Визит 2		Визит 3		Визит 4	
	ИА	БА	ИА	БА	ИА	БА	ИА	БА
<i>M</i>	19,0	22,0	19,5	23,4	20,2	23,4	20,4	23,2
σ	1,5	1,2	1,3	1,4	1,5	1,5	1,4	1,3
Me	19,0	22,0	20,0	23,0	20,0	23,0	20,0	23,0
ДИ 95%	18,7—19,5	21,6—22,4	19,2—20,3	23,0—24,3	20,0—20,7	23,0—23,7	20,2—21,0	23,0—23,4
<i>p</i>	—	—	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05



Динамика болевого синдрома по шкале ВАШ, баллы.

* — отличия статистически значимы по сравнению с визитом 1 ($p < 0,001$).

Dynamics of pain syndrome in points of Visual Analog scale (VAS), points.

* — the differences are statistically significant compared to the visit 1 ($p < 0,001$).

ренности качеством ночного сна и оценили сон как «достаточно хороший». Это оказалось ассоциировано с динамикой значений опросника PSQI: на визите 2 терапии среднее значение составило $7,1 \pm 1,3$ балла, на визитах 3 и 4 — $6,2 \pm 1,2$ и $5,1 \pm 1,4$ балла соответственно ($p < 0,001$ при сравнении с исходным уровнем). Достоверно сократились показатели латентности сна (на 30 ± 10 мин), время бодрствования после наступления сна (на 15 ± 5 мин) и увеличилась общая продолжительность сна (на 60 ± 20 мин). Большинство участников исследования связали улучшение сна с уменьшением болевого синдрома. Для подтверждения этой связи был проведен корреляционный анализ, по результатам которого выявлена ассоциация суммарных значений по шкалам PSQI

и ВАШ ($r = 0,27$, $p = 0,02$), а также ВАШ с отдельными компонентами опросника PSQI: ВАШ и компонента опросника PSQI «латентность сна» ($r = 0,33$, $p = 0,01$), ВАШ и компонента опросника PSQI «нарушение сна» ($r = 0,28$, $p = 0,01$).

Все пациенты отметили улучшение общего самочувствия в виде уменьшения утомляемости при повседневных нагрузках, неустойчивости при ходьбе и шума в голове. Объективная оценка астенического синдрома, постуральных и координаторных нарушений по соответствующим шкалам в настоящем исследовании не проводилась. В неврологическом статусе отрицательной динамики в ходе исследования не выявлено. По данным опросника SF-36, к концу лечения у всех пациентов отмечено улучшение физического и психологического (ФЗ и ПЗ соответственно) доменов качества жизни, которое сохранялось на протяжении всего периода наблюдения (табл. 3).

В период лечения зарегистрированы следующие НЯ: у 3 пациентов — головокружение в момент введения препарата, у 1 — состояние сонливости. В период наблюдения у 1 пациента произошел перелом ключицы, у 4 — острая респираторная вирусная инфекция. Развитие НЯ не повлияло на участие пациентов в исследовании и режим терапии.

Обсуждение

В ходе проведенной работы подтвержден антиамнестический эффект Ампассе, продемонстрированный ранее в экспериментах на животных и в клинической практике [11–14]. Длительный период наблюдения за пациентами позволил установить наличие отсроченного клинического эффекта у большинства пациентов через 180 дней от включения в исследование. Наиболее высокие показатели состо-

Таблица 3. Динамика физического и психологического компонентов здоровья по шкале SF-36, баллы, $M \pm \sigma$
Table 3. Dynamics of the physical and psychological components of health on a scale SF-36, points, $M \pm \sigma$

Визит 1		Визит 2		Визит 3		Визит 4	
ФЗ	ПЗ	ФЗ	ПЗ	ФЗ	ПЗ	ФЗ	ПЗ
38,5±17,6	50,4±23,7	40,4±20,1	54,7±27,5	41,4±18,3	56,2±23,3	41,5±18,7	56,6±20,4
—	—	$p < 0,001$					

яния когнитивных функций были зарегистрированы после окончания периода лечения, к 30-му дню наблюдения. Это позволяет предположить, что данный период времени является оптимальным для клинической реализации опосредованной модуляцией АМРА-рецепторов процессов нейрональной пластичности и экспрессии нейротрофических факторов. В то же время к 180-му дню наблюдения у 5% пациентов отмечены угасание антиамнестического эффекта и возврат к исходному уровню когнитивных функций. Вероятно, на этом сроке возникает необходимость в проведении повторного курса терапии Ампассе для поддержания клинического эффекта. Отсутствие ухудшения когнитивных функций у нон-респондеров может быть обусловлено стабилизирующим эффектом Ампассе. Данные предположения требуют подтверждения в дальнейших более масштабных лонгитудинальных исследованиях.

Обращает внимание, что в исследование включались пациенты как с неамнестическим, так и с амнестическим мультифункциональным фенотипом УКН — прогностически более неблагоприятным в отношении развития нейродегенеративного процесса. Однако у большинства участников исследования продемонстрирован значимый антиамнестический эффект. Данное наблюдение имеет большое практическое значение, поскольку дифференциальная диагностика на стадии УКН представляет значительные трудности и сложно уверенно говорить о присоединении к ХИГМ нейродегенеративного заболевания. В то же время существует потребность в лекарственных средствах, эффективных на додементных стадиях при обеих патологиях. Полученные результаты делают препарат Ампассе универсальным, действующим на общие патогенетические звенья ХИГМ и нейродегенеративного процесса.

У 84% участников исследования достигнуты снижение интенсивности болевого синдрома и уменьшение потребности в анальгетиках. Необходимо отметить, что Ампассе проявлял противоболевое действие, независимо от генеза и патофизиологии боли (ноцицептивная, нейропатическая, дисфункциональная). Несмотря на то что Ампассе не является анальгетическим средством и механизм связанного с его применением противоболевого эффекта до конца не изучен, полученные данные подтверждают факт потенцирования работы антиноцицептивных систем и открывают перспективы для изучения еще одного направления применения Ампассе.

Известно, что некоторые ноотропные препараты оказывают психостимулирующий эффект, который для многих пациентов является избыточным и связан с появлением тревоги и инсомнии. Отсутствие тревожности и улучшение качества сна на фоне лечения Ампассе являются важными. У 93% пациентов из числа страдающих инсомнией достоверно улучшилось качество сна, что показала динамика значений по опроснику PSQI. Проведение корреляционного анализа продемонстрировало взаимосвязь улучшения сна с устранением болевого синдрома, что го-

ворит о том, что влияние Ампассе на сон опосредовано воздействием на противоболевые механизмы.

Несмотря на то что небольшая часть пациентов остались резистентными к антиамнестическому и противоболевому эффектам Ампассе, к концу лечения все пациенты отметили улучшение физических и психологических показателей качества жизни по шкале SF-36. На наш взгляд, это объясняется тем, что пациенты, не отметившие уменьшения болевых проявлений, отмечали когнитивное улучшение и в итоге улучшение качества жизни, связанного с когнитивным функционированием, и, наоборот, пациенты без улучшения когнитивных функций отметили уменьшение боли. Это указывает на то, что антиамнестический и противоболевой эффекты Ампассе проявляются независимо, однако данное предположение также требует подтверждения продолженными исследованиями. Необходимо отметить благоприятный профиль безопасности и переносимости Ампассе у пожилых пациентов с УКН на фоне ХИГМ.

Заключение

Полученные в ходе исследования данные позволяют сделать вывод об эффективности Ампассе в лечении синдрома УКН у пациентов с ХИГМ, вероятно, также в условиях коморбидности с нейродегенеративным процессом. Препарат Ампассе оказывает устойчивый клинический эффект в отношении улучшения когнитивных функций, однако на сроке 180 дней от начала терапии, вероятно, требуется проведение повторного курса лечения для поддержания клинического эффекта. Необходимость в проведении повторных курсов терапии на этом сроке требует дальнейшего изучения. Применение Ампассе способствует уменьшению клинической выраженности хронических болевых синдромов, независимо от их происхождения и патофизиологических механизмов боли. Устранение болевых синдромов на фоне терапии Ампассе опосредует улучшение качества сна. Однако механизм, по которому Ампассе потенцирует действие систем антиноцицепции, также требует дальнейшего изучения. Полученные данные свидетельствуют о том, что Ампассе является эффективным и безопасным в лечении УКН у пациентов с ХИГМ и открывает новые направления исследований для изучения его применения в качестве адъювантной терапии в лечении хронических болевых синдромов.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФИЦ ХФ РАН №12204050058-1.

The work was carried out within the framework of the state task of the FITC HF RAS No. 12204050058-1.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Парфенов В.А. Вопросы совершенствования ведения пациентов с диагнозом «хроническая ишемия головного мозга». *Медицинский совет*. 2020;(8):11-17.
Parfenov VA. Improving the management of patients with a diagnosis of chronic cerebral ischemia. *Medical Council (Meditsinskiy sovet)*. 2020;8:11-17. (In Russ.).
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-8-11-17>
2. Парфенов В.А. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):61-67.
Parfenov VA. Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):61-67. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67>
3. Парфенов В.А. Современные аспекты диагностики и лечения хронической ишемии головного мозга. Применение нафтидрофурила. *Медицинский совет*. 2015;(18):11-17.
Parfyonov VA. Modern aspects of diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia. Application of naftidrofuryl. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(18):11-17. (In Russ.).
4. Кулеш А.А., Емелин А.Ю., Боголепова А.Н. и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (долементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):4-12.
Kulesh AA, Emelin AY, Bogolepova AN, et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):4-12. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-4-12>
5. Гоголева А.Г., Захаров В.В. Вопросы этиологии, проявлений и терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5):84-91.
Gogoleva AG, Zakharov VV. The etiology, manifestations, and therapy of chronic cerebrovascular diseases. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):84-91. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-84-91>
6. Левин О.С. Диагностика и лечение когнитивных нарушений. М.: Издательство МЕДпресс-информ; 2019.
Levin OS. *Diagnosis and treatment of cognitive impairment and dementia in clinical practice*. М.: MEDpress-inform; 2019. (In Russ.).
7. Пилипович А.А., Воробьева О.В. Умеренные когнитивные расстройства: современные аспекты диагностики и терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(11):124-130.
Pilipovich AA, Vorob'eva OV. Mild cognitive impairment: modern aspects of diagnostics and therapy. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(11):124-130. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202012011124>
8. Gasiorowska A, Wydrych M, Drapich P, et al. The Biology and Pathobiology of Glutamatergic, Cholinergic, and Dopaminergic Signaling in the Aging Brain. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:654931.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.654931>
9. Cull-Candy SG, Farrant M. Ca²⁺-permeable AMPARs and their auxiliary subunits. *J Physiol*. 2021;0.0:1-17.
<https://doi.org/10.1113/JP279029>
10. Bauer MR, Garay DP, Boehm SL 2nd. Systemic Administration of the AMPA Receptor Antagonist, NBQX, Reduces Alcohol Drinking in Male C57BL/6J, But Not Female C57BL/6J or High-Alcohol-Preferring, Mice. *Alcohol Clin Exp Res*. 2020;44(11):2316-2325.
<https://doi.org/10.1111/acer.14461>
11. Киселев А.В., Веденкин А.С., Стовбун И.С. и др. Кальциевая соль n-(5-гидрокси-никотиноил)-l-глутаминовой кислоты ослабляет депрессивно-подобное поведение и паркинсонический синдром в эксперименте на грызунах. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019;168(7):56-59.
Kiselev AV, Vedenkin AS, Stovbun IS, et al. Calcium salt 5-n (nicotinoil)-l-glutamamic acid weakens the depressive-like behavior and parkinsonian syndrome in rodents. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;168(7):56-59. (In Russ.).
<https://doi.org/10.1007/s10517-019-04643-5>
12. Мотин В.Г., Киселев А.В., Стовбун И.С. и др. Кальциевая соль n-(5-гидрокси-никотиноил)-l-глутаминовой кислоты изменяет реакцию пирамидных нейронов ca1 области гиппокампа при ортодромной стимуляции у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2018;165(1):34-37.
Motin VG, Kiselev AV, Stovbun IS, et al. N-(5-hydroxynicotinoil)-l-glutamamic acid calcium salt modifies responses of rat hippocampal ca1 pyramidal neurons during orthodromic stimulation. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018;165(1):34-37. (In Russ.).
<https://doi.org/10.1007/s10517-018-4091-0>
13. Киселев А.В., Вострикова Е.В., Калинин Т.С., Стовбун С.В. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности препарата ампасе в терапии хронической ишемии мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4):21-25.
Kiselev AV, Vostrikova EV, Kalinina TS, Stovbun SV. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of ampassе in the treatment of chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(4):21-25. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro201911904121>
14. Скоромец А.А., Котов С.В., Воронков П.Б. и др. Эффективность и безопасность терапии препаратом ампасе: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5):26-32.
Skoromets AA, Kotov SV, Voronkov PB, et al. Efficacy and safety of Ampasse therapy: the results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with chronic cerebrovascular disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(5):26-32. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202112105126>
15. Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement*. 2011;(5):270-279.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
16. Chertkow H, Feldman HH, Jcova C, et al. Definitions of dementia and pre-dementia states in Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment: consensus from the Canadian conference on diagnosis of dementia. *Alzheimers Res Ther*. 2013;(5):S2.
<https://doi.org/10.1186/alzrt198>
17. *American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. American Psychiatric Publishing; 2013.
18. *Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста»*, Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров», Общественная организация «Российское общество психиатров», 2020.
Clinical recommendations «Cognitive disorders in the elderly and senile», All-Russian public organization «Russian Association of Gerontologists and Geriatricians», Public organization «Russian Society of Psychiatrists», 2020.

Поступила 25.07.2023

Received 25.07.2023

Принята к печати 25.07.2023

Accepted 25.07.2023