

## Эффективность и безопасность терапии препаратом ампассе: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения

© А.А.СКОРОМЕЦ<sup>1</sup>, С.В.КОТОВ<sup>2</sup>, П.Б.ВОРОНКОВ<sup>3</sup>, В.В.ПОПОВА<sup>4</sup>, Т.Г.ЗУБКОВА<sup>5</sup>, А.В.КИСЕЛЕВ<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ООО Многопрофильный медицинский центр «ОрКли», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>6</sup>ФГБУН «Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова» Российской академии наук, Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Оценка эффективности и безопасности препарата ампассе в лечении пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения (ХНМК).

**Материал и методы.** Проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности лекарственного препарата ампассе (III фаза) у 124 пациентов в возрасте от 50 до 75 лет. Основная группа (ОГ) — 62 пациента получали исследуемый препарат ампассе, раствор для внутривенного введения, 5 мг/мл, в дозе 5 мл (25 мг), внутривенно струйно медленно, продолжительность лечения 15 дней. Группа сравнения (ГС) — 62 пациента получали плацебо (0,9% натрия хлорид — 5 мл).

**Результаты.** Все 124 включенных в исследование пациента прошли полностью курс терапии, выбывших из исследования не было. Доля пациентов, достигших первичной конечной точки (увеличение оценки на 2 балла и более по шкале MoCA) в ОГ составило 83,87%, в ГС — 22,58%, т.е. эффективность терапии в ОГ была на 61,29% выше, чем в ГС ( $p < 0,001$ ), доказана хорошая переносимость препарата. Вторичная конечная точка — повышение показателей качества жизни по шкале SF-36 V2 в день 31. У больных ОГ зафиксировано статистически значимое улучшение всех показателей качества жизни по сравнению с исходными. При оценке спектра безопасности доля пациентов, у которых выявлены нежелательные явления, в ОГ была 14,52%, в ГС — 8,06% ( $p = 0,395$ ).

**Заключение.** В результате проведенного исследования обнаружено, что применение препарата ампассе оказывало положительное действие на когнитивные функции и качество жизни, не увеличивало частоту нежелательных явлений у пациентов с ХНМК по сравнению с плацебо, не вызывало значимых побочных эффектов, хорошо переносилось пациентами.

**Ключевые слова:** нейропротективная терапия, хроническая недостаточность мозгового кровообращения, когнитивные функции, качество жизни, безопасность.

### Информация об авторах:

Скоромец А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0182-7830>

Котов С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>

Воронков П.Б. — <https://orcid.org/0000-0001-6544-1307>

Попова В.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6524-1575>

Зубкова Т.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-8241-2567>

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

**Автор, ответственный за переписку:** Котов Сергей Викторович — e-mail: [kotovsv@yandex.ru](mailto:kotovsv@yandex.ru)

### Как цитировать:

Скоромец А.А., Котов С.В., Воронков П.Б., Попова В.В., Зубкова Т.Г., Киселев А.В. Эффективность и безопасность терапии препаратом ампассе: 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. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105126>

## Efficacy and safety of treatment with ampasse: the results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with chronic cerebrovascular disorders

© A.A. SKOROMETS<sup>1</sup>, S.V. KOTOV<sup>2</sup>, P.B. VORONKOV<sup>3</sup>, V.V. POPOVA<sup>4</sup>, T.G. ZUBKOVA<sup>5</sup>, A.V. KISELEV<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Multidisciplinary Medical Center LLC «OrKli», St. Petersburg, Russia

<sup>4</sup>Saint Petersburg State Paediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

<sup>5</sup>Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia

<sup>6</sup>Semenov Institute of Chemical Physics, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** To assess the efficacy and safety of the drug ampasse in the treatment of patients with chronic cerebrovascular disorders (CCVD).

**Materials and methods.** A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, confirmatory study of the efficacy and safety of ampasse (phase III) was conducted in 124 patients aged 50 to 75 years. The main group (MG) — 62 patients, received the test drug ampasse, solution for intravenous administration, 5 mg/ml, at a dose of 5 ml (25 mg), intravenously bolus slowly, the duration of treatment was 15 days. Control group (CG) — 62 patients, received comparison drug: placebo (0.9% sodium chloride-5 ml).

**Results.** All 124 patients fully completed the procedures and visits, there were no dropouts from the study. The proportion of patients who reached the primary endpoint (an increase in the score by 2 or more points on the MoCA scale) was 83.87% in MG and 22.58% in CG, that is, the efficacy of therapy in MG was 61.29% higher than in CG ( $p < 0.001$ ), and good tolerability of the drug was proved. The secondary endpoint is an increase in quality of life (QOL) on the SF-36 V2 scale on Day 31. In MG, there was a statistically significant improvement in all indicators of QOL compared to the baseline. When assessing the safety spectrum, the proportion of patients who had adverse events was 14.52% in MG and 8.06% in CG ( $p = 0.395$ ).

**Conclusion.** Ampasse has a positive effect on cognitive functions and QOL, does not increase the frequency of adverse events in patients with CCVD compared to placebo, does not cause significant side effects, and is well tolerated by patients.

**Keywords:** neuroprotective therapy, chronic cerebrovascular disorder, cognitive functions, quality of life, safety.

### Information about the authors:

Skoromets A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0182-7830>

Kotov S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>

Voronkov P.B. — <https://orcid.org/0000-0001-6544-1307>

Popova V.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6524-1575>

Zubkova T.G. — <https://orcid.org/0000-0001-8241-2567>

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

**Corresponding author:** Kotov S.V. — e-mail: kotovsv@yandex.ru

### To cite this article:

Skoromets AA, Kotov SV, Voronkov PB, Popova VV, Zubkova TG, Kiselev AV. Efficacy and safety of Ampasse therapy: the results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with chronic cerebrovascular disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(5):26–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105126>

Сердечно-сосудистые заболевания на протяжении последних десятилетий занимают первое место в структуре заболеваемости и смертности среди неинфекционных болезней, при этом цереброваскулярные болезни являются вторыми по частоте [1–3]. Хронические нарушения мозгового кровообращения (ХНМК) имеют большую распространенность [4–7]. На поздних стадиях ХНМК наблюдаются выраженные изменения когнитивных функций вплоть до деменции и социальной дезадаптации, аффективные и эмоциональные расстройства [8, 9].

Современные методы нейровизуализации позволяют объективизировать различные структурные изменения головного мозга при ХНМК: лейкоареоз, преимущественно в перивентрикулярных областях, как следствие гипоксически-ишемического поражения мозга при патологии перфорантных артерий, при атеросклеротическом поражении магистральных артерий головы также наблюдаются диффузные и очаговые поражения [10, 11].

Терапия больных ХНМК направлена на профилактику инсульта, предупреждение прогрессирования цереброваскулярной патологии и когнитивных нарушений [12, 13]. Одним из направлений является нейропротективная терапия, причем одним из наиболее перспективных направлений является воздействие на токсическое действие глутамата. В процесс эксайтотоксичности глутамата включена активация ионотропных рецепторов и каналов, включая рецептор  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA-рецептор) [14–16].

Применение прямых антагонистов NMDA-рецепторов в лечении инсульта и нейродегенеративных заболеваний не оправдалось вследствие выраженных побочных эффектов, в настоящее время применяется мемантин, который слабее необратимых антагонистов NMDA-рецепторов блокирует ионный канал [17]. Следующее поколение антагонистов глутамата, антагонисты AMPA-рецепторов, не прошли клинические испытания в результате нефротоксичности

и низкой растворимости в воде [18, 19]. Для преодоления этих недостатков была синтезирована кальциевая соль N-(5-гидроксинокотиноил)-L-глутаминовой кислоты (ампассе), эффективность и безопасность которой были исходно доказаны на биологических моделях, а далее подтверждены при ее применении у пациентов с ХНМК. В эксперименте было показано, что антагонист AMPA-рецепторов 6,7-динитроквиноксалин-2,3-дион (DNQX) устранял антиамнестические эффекты ампассе, а индуцированная блокаторм ионных каналов NMDA дизолципином (МК-801) амнезия под действием ампассе не изменялась, что позволило предполагать, что механизм действия препарата основан на взаимодействии с AMPA-глутаматными рецепторами [20, 21]. В результате рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности препарата ампассе было показано, что в дозе 25 мг он имел преимущества у пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) вследствие артериальной гипертензии (АГ) и (или) атеросклероза магистральных артерий головы (АСМАГ) по сравнению с плацебо и другими исследуемыми дозами (5 и 10 мг), что выражалось в наличии положительного действия в отношении когнитивных функций, эмоционального состояния и качества сна, причем эти эффекты препарата сохранялись через 90 дней [22].

Цель исследования — подтверждение эффективности и безопасности лекарственного препарата ампассе в дозе 25 мг при внутривенном введении у пациентов с ХНМК по сравнению с плацебо по влиянию на когнитивные функции. Вторичными целями были оценка влияния ампассе на общее самочувствие пациента через 4 нед от начала терапии и подтверждение приемлемой безопасности лекарственного препарата по сравнению с плацебо.

## Материал и методы

Было выполнено рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности лекарственного препарата ампассе при его внутривенном введении (клиническое исследование III фазы). Набор и лечение пациентов проводились на базе 3 исследовательских центров РФ.

**Критерии включения:** наличие письменного информированного согласия, пациенты обоих полов в возрасте от 50 до 75 лет, отрицательный тест мочи на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом, наличие АГ и (или) АСМАГ, подтверждение АСМАГ результатами дуплексного сканирования, наличие признаков поражения вещества головного мозга по данным МРТ («немые» лакунарные инфаркты, лейкоареоз), общий балл по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) на скрининге и первом визите — не менее 19 и не более 23. **Критериями не включения** были наличие острого нарушения мозгового кровообращения или инфаркта миокарда в анамнезе, лейкоареоз и/или «немые» лакунарные инсульты без АГ или АСМАГ, наследственные и генетические заболевания (церебральная амилоидная ангиопатия, CADASIL, CARASIL, MELAS, болезнь Фабри, нейродегенеративные заболевания и др.), фибрилляция предсердий, сахарный диабет, алкоголизм, применение препаратов психотропного и нейропротективного действия, тяжелые соматические заболевания.

Для определения размера выборки, необходимого для получения достоверных результатов сравнения препара-

та ампассе и плацебо использовали уровень значимости  $\alpha=2,5\%$ , мощность исследования не менее 80%, ожидаемая частота достижения эффекта в группе препарата 65%, в группе плацебо не более 35%. В соответствии с перечисленными показателями для гипотезы эквивалентности в параллельных группах при условии равной рандомизации [23] необходимо было включить 112 пациентов, с учетом 10% выбывания — 124. Процесс рандомизации осуществлялся по телефону с помощью специальной таблицы, хранящейся у спонсора. Всего были рандомизированы в исследование 124 пациента обоих полов в возрасте от 50 до 75 лет, 62 — в основную группу (ОГ), 62 — в группу сравнения (ГС).

Выбранные в рамках исследования для препарата ампассе путь введения (внутривенно струйно медленно), доза активного вещества (25 мг), длительность лечения (15 дней) полностью соответствовали данным, полученным в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности и безопасности препарата ампассе II фазы при ХИМ [22]. Пациенты ГС получали внутривенные инъекции 0,9% раствора натрия хлорида.

Для оценки когнитивных функций использовали MoCA, учитывая механизм действия препарата, предполагающий постепенное развитие и сохранение эффекта на протяжении определенного времени, оценку проводили несколько раз — до начала терапии, в середине курса, по окончании лечения, через 4 нед после начала терапии, спустя 3 мес после окончания терапии (исходно (скрининг/визит 1) и на 8 (визит 2), 16 (визит 3), 31 (визит 4) и 106-й (визит 5) дни наблюдения).

Эффективность терапии оценивалась по достижении больными первичной конечной точки — доля пациентов, у которых через 4 нед после начала терапии было достигнуто увеличение на 2 балла и более оценки по MoCA по сравнению с исходными значениями. Вторичной конечной точкой эффективности являлась оценка изменения общего балла по опроснику здоровья SF-36V2 (оценка качества жизни, КЖ) по сравнению с исходным значением (до начала терапии) через 4 нед после начала терапии [24, 25].

Для оценки безопасности проводили контроль жизненно важных показателей: артериальное давление (АД), число сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхания (ЧД) и температуры тела, лабораторных показателей и ЭКГ на всех визитах. Оценка безопасности включала показатель частоты нежелательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ, в том числе НЯ 3–4-й степени тяжести, определение частоты случаев досрочного прекращения участия в исследовании из-за их развития.

Статистический анализ был проведен в соответствии с требованиями ICH, с использованием соответствующего программного обеспечения. Сравнение групп по частоте достижения клинического эффекта терапии проводили с помощью критерия  $\chi^2$  или точного критерия Фишера, с расчетом двустороннего 95% доверительного интервала для разницы между группами.

Все документы клинического исследования были рассмотрены и одобрены Советом по этике и локальными этическими комитетами всех исследовательских центров.

Исследование было проведено в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, требованиями Федерального законодательства (№61-ФЗ от 12.04.10) и правилами Национального стандарта РФ «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005), ICH GCP и другими нормативными требованиями [26, 27].

Таблица 1. Результаты оценки состояния пациентов по шкале MoCA

Table 1. The results of MoCA test assessment of the patients

Показатель	Визит 1		Визит 2		Визит 3		Визит 4		Визит 5	
	ОГ (n=62)	ГС (n=62)	ОГ (n=62)	ГС (n=62)	ОГ (n=62)	ГС (n=62)	ОГ (n=62)	ГС (n=62)	ОГ (n=62)	ГС (n=62)
M	20,71	20,89	21,74	21,42	22,77	21,87	23,37	22,02	22,06	20,98
$\sigma$	1,12	1,20	1,27	1,37	1,32	1,52	1,45	1,60	1,38	1,35
Me	20,00	21,00	22,00	21,00	23,00	22,00	24,00	22,0	22,0	21,00
95% ДИ	20,42— 20,99	20,54— 21,20	21,42— 22,06	21,07— 21,77	22,44— 23,11	21,48— 22,26	23,00— 23,74	21,61— 22,42	21,71— 22,41	20,64— 21,33
$p_1$	0,474		0,09		<0,001		<0,001		<0,001	
$p_2$			<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,113

Примечание.  $p_1$  — уровень значимости различия показателей ОГ и ГС (критерий Вилкоксона—Манна—Уитни),  $p_2$  — уровень значимости различия показателей с Визитом 1.

Note.  $p_1$  — the level of significance of the difference between the indicators of the main and control groups (Wilcoxon—Mann—Whitney test),  $p_2$  — the level of significance of the difference between the indicators with the Day 0.

## Результаты

Все 124 пациента, включенные в исследование, полностью выполнили все предписанные протоколом исследования процедуры и визиты, выбывших из исследования не было. Первичной конечной точкой эффективности являлась доля пациентов, достигших увеличения оценки по MoCA на 2 балла на визите 4 по сравнению с исходными значениями. Динамика этого показателя у больных ОГ и ГС представлена в табл. 1.

Отсутствовали статистически значимые отличия между группами по показателю MoCA на скрининговом визите. Уже на визите 2 выявлено статистически значимое увеличение этого показателя по сравнению с исходным в обеих группах, но лишь на визите 3 выявлено различие между группами, которое сохранялось на визитах 4 и 5. Следует отметить, что к визиту 4, спустя 2 нед после окончания введения препарата, было зарегистрировано продолжающееся увеличение оценки по MoCA в ОГ. Эффект от курса терапии препаратом ампасе у больных ОГ сохранялся в течение 3 мес после окончания терапии, в то время как у пациентов из ГС временное улучшение в этот срок уже нивелировалось.

Доля пациентов, для которых лечение было успешным по MoCA (увеличение оценки на 2 балла и более), в ОГ составила 83,87%, в ГС — 22,58%, т.е. эффективность терапии в ОГ была на 61,29% выше, чем в ГС ( $p < 0,001$  по  $\chi^2$ ). Оценивая негативные результаты лечения, отметим, что негативный результат был выявлен у 10 из 62 (16,13%) пациентов ОГ и у 48 (77,42%) — ГС.

Вторичной конечной точкой эффективности являлось изменение оценки по опроснику здоровья SF-36V2 по сравнению с исходным значением (до начала терапии) на визите 4. Были изучены 8 показателей, определяющих КЖ: «физическое функционирование», «ролевое физическое функционирование», «боль», «общее здоровье», «жизненная активность», «социальное функционирование», «эмоциональное функционирование», «психическое здоровье». Исходно показатели в ОГ и ГС статистически не различались, за исключением показателя социального функционирования, который был выше в ГС. На визите 2 у больных ОГ было достигнуто статистически значимое улучшение по шкалам «ролевое физическое функционирование», «боль», «социальное функционирование» и «эмоциональное функционирование», у боль-

ных КГ — только «боль» и «эмоциональное функционирование». На визите 3 у пациентов ОГ зарегистрировано улучшение по всем позициям шкалы SF-36V2, у пациентов ГС не выявлено сдвигов по показателям «жизненная активность», «социальное функционирование», «психическое здоровье». На визите 4 у больных ОГ зафиксировано статистически значимое улучшение всех показателей КЖ по сравнению с исходными, в ГС не отмечено изменений по показателям «жизненная активность», «социальное функционирование» и «психическое здоровье». Статистически значимых межгрупповых различий не наблюдали ( $p = 0,325$ ), но поскольку при этом нижняя граница двустороннего 95% ДИ для разности частот превысила 0, можно сделать вывод о превосходстве препарата ампасе над плацебо. При обследовании больных на визите 5 (90 дней после окончания курса лечения) в ОГ зарегистрировано стойко сохраняющееся улучшение всех показателей КЖ, в то время как у пациентов ГС отмечен регресс показателей «общее здоровье», «жизненная активность», «социальное функционирование» и «психическое здоровье». Для анализа КЖ использовали расчетные показатели физического и психического компонентов здоровья по шкале SF-36V2 (табл. 2).

Как видно из приведенных данных, в обеих группах на визите 3 были получены статистически значимые изменения обоих параметров, которые сохранялись на визитах 4 и 5. Но статистически значимое различие между группами было зафиксировано лишь на визите 5, когда в ГС было отмечено снижение, а в ОГ — дальнейшее повышение показателей.

Для оценки безопасности использованы данные всех 124 пациентов, включенных и закончивших исследование. За весь период наблюдения в ОГ было зарегистрировано 9 случаев НЯ (у 9 пациентов [14,52%, 95% ДИ: 6,86—25,78%]), в ГС — 5 случаев НЯ (у 5 пациентов [8,06%, 95% ДИ: 2,67—17,83%]). У пациентов из ОГ зарегистрировали следующие НЯ: инфекцию верхних дыхательных путей (3 случая, 4,8%), хронический бронхит (2 случая, 3,2%), а также по 1 случаю (у 1,6%) возникновения пирексии, головокружения во время процедуры, состояния сонливости. У пациентов из ГС зарегистрировали 4 (6,5%) случая инфекции верхних дыхательных путей и 1 (1,6%) случай возникновения состояния сонливости. Все зарегистрированные НЯ были легкой степени тяжести и не требовали отмены или изменения параметров терапии.



Таблица 2. Результаты оценки физического и психического компонентов здоровья по шкале SF-36V2, баллы, (M±σ)

Table 2. Results of physical and mental components of health assessment (M±σ) on the SF-36V2 scale

Визит	Физический компонент здоровья		$p_1$	Психический компонент здоровья		$p_1$
	ОГ (n=62)	ГС (n=62)		ОГ (n=62)	ГС (n=62)	
1	38,81±18,31	38,37±19,45	>0,05	58,36±25,65	57,27±27,12	>0,05
2	39,97±17,82	39,23±18,10	>0,05	57,37±25,15	56,19±23,74	>0,05
$p_2$	>0,05	>0,05		>0,05	>0,05	
3	40,46±19,34	40,24±15,69	>0,05	56,80±27,42	55,68±25,79	>0,05
$p_2$	0,045	0,028		0,038	0,048	
4	41,12±21,11	41,09±19,98	>0,05	55,70±23,67	56,10±24,03	>0,05
$p_2$	0,002	0,007		0,017	0,06	
5	41,39±18,23	40,27±17,43	0,039	56,33±24,01	50,00±23,54	<0,001
$p_2$	<0,001	0,037		0,019	<0,001	

Примечание.  $p_1$  — уровень значимости различия показателей ОГ и ГС (критерий Вилкоксона—Манна—Уитни),  $p_2$  — уровень значимости различия показателей с визитом 1 (критерий Вилкоксона—Манна—Уитни).

Note. FCH — the physical component of health, MCH — the mental component of health.  $p_1$  — the level of significance of the difference between the indicators of the MG and CG (Wilcoxon—Mann—Whitney test),  $p_2$  — the level of significance of the difference between the indicators with the visit 1/Screening (Wilcoxon—Mann—Whitney test).

Случаев возникновения серьезных НЯ не зарегистрировали. Связь НЯ с исследуемым препаратом оценили как возможную в 2 случаях (головное головокружение во время процедуры и состояние сонливости). Клинически значимых отклонений от нормы результатов общего анализа крови, результатов биохимического анализа крови, результатов общего анализа мочи, результатов оценки жизненно важных показателей, объективных исследований и других наблюдений, затрагивающих безопасность, не зарегистрировали ни у одного из участников исследования.

Доля пациентов, у которых не зарегистрировано НЯ, в ОГ составила 85,48%, в ГС — 91,94%, доля лиц, у которых были выявлены НЯ, в ОГ была 14,52%, в ГС — 8,06% ( $p=0,395$  по  $\chi^2$ ). Таким образом, пациенты хорошо перенесли назначенную терапию, частота возникновения нежелательных явлений у пациентов из ОГ статистически значимо не отличалась от показателя, зарегистрированного у пациентов ГС.

## Обсуждение

Механизм действия лекарственного препарата ампасе определяется взаимодействием с AMPA-подтипом глутаматных рецепторов, что *in vitro* подтвердила способность препарата ингибировать связывание специфических лигандов, *in vivo* — антиамнестическое действие ампасе в экспериментах [20, 21]. Высокая кинетика AMPA-рецепторов, активирующихся в субмиллисекундном диапазоне времени, обеспечивает быструю деполяризацию постсинаптической мембраны, позволяя с высокой точностью передавать импульсы между нейронами коры головного мозга. AMPA-рецепторы модулируют NMDA-зависимую нейропластичность, освобождая контролируемые NMDA-рецепторами ионные каналы от потенциал-зависимого блока ионами  $Mg^{2+}$  [28, 29].

Избыточная активация NMDA- и AMPA-рецепторов вследствие нарушения гомеостаза глутамата имеет важное значение в возникновении и развитии неврологических заболеваний. Опосредованная AMPA-рецепторами активация NMDA-рецепторов открывает каналы для  $Ca^{2+}$ , которые, попадая в митохондрии, стимулируют генерацию активных форм кислорода, что запускает окислительный

стресс и нарушает функционирование макромолекул. Окислительный стресс и митохондриальная дисфункция ведут к гибели нейронов [30—32].

Полученные в эксперименте данные позволили рассматривать лекарственные препараты, взаимодействующие с глутаматными рецепторами, как одно из перспективных направлений в нейропротекции. Однако многие препараты, блокирующие всю глутаматную активность, имеют неприемлемые побочные эффекты и не нашли применения в клинике [33]. В настоящее время изучается широкий спектр и других нейропротективных стратегий, причем наиболее активно идут исследования в областях острой ишемии мозга и нейродегенерации [34, 35].

Умеренное когнитивное расстройство (УКР), возникающее при ХНМК, характеризуется различными группами симптомов, связанных с изменениями головного мозга [36, 37]. Тест МоСА является одним из наиболее применяемых, что и легло в основу использования оценки по МоСА в качестве первичной конечной точки предпринятого исследования. В результате получено статистически значимое увеличение оценки по МоСА на 2 балла или более на визите 4 у больных ОГ, получавших ампасе. Отметим, что спустя 90 дней после окончания курса терапии у пациентов ОГ оценка по МоСА превышала исходную, в то время как в ГС происходил «откат» к исходным показателям. Эти данные демонстрируют длительное сохранение положительного эффекта терапии препаратом ампасе.

В литературе большое внимание в терапии УКР сосудистого или альцгеймеровского типа отводится неконкурентному антагонисту глутаматных рецепторов мемантину, обратимо блокирующему NMDA-рецепторы. Отмечено существенно большее действие препарата по сравнению с пираретамом и экстрактом гинкго билоба [38, 39]. Среди нейропротективных стратегий антиэксцитотоксическая терапия, направленная на предупреждение чрезмерной активации NMDA-рецепторов, вызывающей деполяризацию клеточных мембран, открытие ионных каналов, повреждение митохондрий и развитие окислительного стресса, является наиболее патогенетически обоснованной. Но приемлемым подходом при этом может быть блокада чрезмерной активации NMDA-рецепторов, оставляющая относительно сохранной рецепторную функцию. Ам-

пасе, воздействующий на АМРА-рецепторы, предотвращает активацию, но не блокирует NMDA-рецепторы, что представляется перспективным для предупреждения нейродегенерации при ХНМК.

## Заключение

Таким образом, эффективность лечения пациентов с ХНМК по МоСА в ОГ по сравнению с ГС на визите 4 была выше на 61,29% (95% ДИ: 45,087—72,478%;  $p < 0,001$ ). Наступление положительного эффекта к визиту 4 указывало на необходимость курсового применения препарата, а сохранение эффекта до 15-й недели от начала лечения свидетельствовало о наличии пролонгированного эффекта. Возможно, целесообразно рассмотреть вопрос о повторных курсах терапии для пролонгации действия препарата.

Хотя статистически значимых различий в изменении оценки КЖ по опроснику SF-36V2 при сравнении пациентов ОГ и ГС к визиту 4 не получено, в обеих группах получено увеличение показателей, при этом уровень значимости был выше в ОГ. Отметим, что статистически зна-

чимые отличия КЖ между ОГ и ГС были отмечены на визите 5 (90 дней после окончания терапии), что совпадает с сохранением к этому времени эффекта препарата по тесту МоСА.

Частота возникновения НЯ у пациентов ОГ не отличалась от показателя, зарегистрированного у пациентов ГС, а случаев возникновения серьезных НЯ не зарегистрировано. Также не было выявлено существенных изменений в клинико-лабораторных показателях у пациентов ОГ и ГС.

В результате проведенного исследования обнаружено, что применение препарата ампасе оказывало положительное действие на когнитивные функции и КЖ при курсовом лечении и не сопровождалось тяжелыми НЯ у данной категории пациентов по сравнению с плацебо, не вызывало значимых побочных эффектов, хорошо переносилось пациентами. Наличие пролонгированного эффекта позволяет рассматривать ампасе как препарат, перспективный для применения у пациентов с ХНМК.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kim J, Thayabaranathan T, Donnan GA, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, Feigin V, Norrving B, Owolabi M, Pandian J, Liu L, Cadilhac DA, Thrift AG. Global Stroke Statistics 2019. *Int J Stroke*. 2020;1747493020909545. <https://doi.org/10.1177/1747493020909545>
- Hartley A, Marshall DC, Saliccioli JD, Sikkil MB, Maruthappu M, Shalhoub J. Trends in Mortality From Ischemic Heart Disease and Cerebrovascular Disease in Europe: 1980 to 2009. *Circulation*. 2016;133(20):1916-1926. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018931>
- Graff-Radford J. Vascular Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(1):147-164. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000684>
- Yang T, Sun Y, Lu Z, Leak RK, Zhang F. The impact of cerebrovascular aging on vascular cognitive impairment and dementia. *Ageing Res Rev*. 2017;34:15-29. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.09.007>
- Li Q, Yang Y, Reis C, Tao T, Li W, Li X, Zhang JH. Cerebral Small Vessel Disease. *Cell Transplant*. 2018;27(12):1711-1722. <https://doi.org/10.1177/0963689718795148>
- Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, Dickson DW, Middlebrooks EH, Meschia JF. CNS small vessel disease: A clinical review. *Neurology*. 2019;92(24):1146-1156. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007654>
- Zhao L, Biesbroek JM, Shi L, Liu W, Kuijff HJ, Chu WW, Abrigo JM, Lee RK, Leung TW, Lau AY, Biessels GJ, Mok V, Wong A. Strategic infarct location for post-stroke cognitive impairment: A multivariate lesion-symptom mapping study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(8):1299-1311. <https://doi.org/10.1177/0271678X17728162>
- Боголепова А.Н., Левин О.С. Когнитивная реабилитация пациентов с очаговым поражением головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(4):115-122. Bogolepova AN, Levin OS. Cognitive rehabilitation of patients with focal brain damage. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(4):115-122. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120041115>
- Blevins BL, Vinters HV, Love S, Wilcock DM, Grinberg LT, Schneider JA, Kalaria RN, Katsumata Y, Gold BT, Wang DJJ, Ma SJ, Shade LMP, Fardo DW, Hartz AMS, Jicha GA, Nelson KB, Magaki SD, Schmitt FA, Teylan MA, Ighodaro ET, Phe P, Abner EL, Cykowski MD, Van Eldik LJ, Nelson PT. Brain arteriolosclerosis. *Acta Neuropathol*. 2021;141(1):1-24. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02235-6>
- Левин О.С. Преддементные когнитивные нарушения у пожилых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(9-2):10-17. Levin O.S. Predementia neurocognitive impairment in the elderly. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(9-2):10-17. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911909210>
- Wardlaw JM, Valdés Hernández MC, Muñoz-Maniega S. What are white matter hyperintensities made of? Relevance to vascular cognitive impairment. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(6):001140. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001140>
- 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>
- Исульт. Руководство для врачей. Под ред. Стаховской Л.В., Котова С.В. М.: МИА; 2014. *Stroke. Manual for physician*. Ed. Stakhovskaya L.V., Kotov S.V. M.: MIA; 2014. (In Russ.).
- Szydlowska K, Tymianski M. Calcium, ischemia and excitotoxicity. *Cell Calcium*. 2010;47(2):122-129. <https://doi.org/10.1016/j.cecc.2010.01.003>
- Lewerenz J, Maher P. Chronic Glutamate Toxicity in Neurodegenerative Diseases—What is the Evidence? *Front Neurosci*. 2015;9:469. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00469>
- Granzotto A, Canzoniero LMT, Sensi SL. A Neurotoxic Ménage-à-trois: Glutamate, Calcium, and Zinc in the Excitotoxic Cascade. *Front Mol Neurosci*. 2020;13:600089. <https://doi.org/10.3389/fnfmol.2020.600089>
- Song X, Jensen MO, Jogini V, Stein RA, Lee CH, Mchaourab HS, Shaw DE, Gouaux E. Mechanism of NMDA receptor channel block by MK-801 and memantine. *Nature*. 2018;556(7702):515-519. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0039-9>
- Choi DW. Excitotoxicity: Still Hammering the Ischemic Brain in 2020. *Front Neurosci*. 2020;14:579953. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.579953>
- Bauer MR, Garcy 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>
- Киселев А.В., Веденкин А.С., Стовбун И.С., Сергиенко В.И., Калинина Т.С. Кальциевая соль п-(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, Sergienko VI, Kalinina TS. Calcium salt 5-n (nicotinoil)-l-glutamic 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
21. Мотин В.Г., Киселев А.В., Стовбун И.С., Сергиенко В.И., Калинина Т.С. Кальциевая соль n-(5-гидроксиникотиноил)-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, Sergienko VI, Kalinina TS. N-(5-hydroxynicotinoil)-l-glutamic 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
  22. Киселев А.В., Вострикова Е.В., Калинина 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 ampassin in the treatment of chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(4):21-25. (In Russ.).  
https://doi.org/10.17116/jnevro201911904121
  23. Chow SC, Shao J, Wang H. A note on sample size calculation for mean comparisons based on noncentral t-statistics. *J Biopharm Stat*. 2002;12(4):441-456.  
https://doi.org/10.1081/BIP-120016229
  24. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-699.  
https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
  25. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И., Ребров А.П., Сорочкая В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «Мираж»). *Науч.-практ. Ревматология*. 2008;1:36-48.
  - Amirdjanova VN, Goryachev DV, Korshunov NI, Rebrov AP, Sorotskaya VN. SF-36 questionnaire population quality of life indices objective. *Rheumatology Science and Practice*. 2008;1:36-48. (In Russ.).  
https://doi.org/10.14412/1995-4484-2008-852
  26. Skierka AS, Michels KB. Ethical principles and placebo-controlled trials — interpretation and implementation of the Declaration of Helsinki's placebo paragraph in medical research. *BMC Med Ethics*. 2018;19(1):24.  
https://doi.org/10.1186/s12910-018-0262-9
  27. Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика Good Clinical Practice (GCP)» (ГОСТ Р 52379-2005). М.: Стандартинформ; 2005.
  - Good Clinical Practice (GCP)» (GOST R 52379-2005). М.: Standartinform; 2005. (In Russ.).  
https://internet-law.ru/gosts/gost/2925
  28. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ojden KK, Hansen KB, Yuan H, Myers SJ, Dingledine R. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev*. 2010;62(3):405-496.  
https://doi.org/10.1124/pr.109.002451
  29. Negrete-Díaz JV, Sihra TS, Flores G, Rodríguez-Moreno A. Non-canonical Mechanisms of Presynaptic Kainate Receptors Controlling Glutamate Release. *Front Mol Neurosci*. 2018;11:128.  
https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00128
  30. Danbolt NC. Glutamate uptake. *Prog Neurobiol*. 2001;65(1):1-105.  
https://doi.org/10.1016/s0301-0082(00)00067-8
  31. Sabogal-Guáqueta AM, Hobbie F, Keerthi A, Oun A, Kortholt A, Boddeke E, Dolga A. Linalool attenuates oxidative stress and mitochondrial dysfunction mediated by glutamate and NMDA toxicity. *Biomed Pharmacother*. 2019;118:109295.  
https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109295
  32. Quincozes-Santos A, Bobermin LD, Tramontina AC, Wartchow KM, Tagliari B, Souza DO, Wyse AT, Gonçalves CA. Oxidative stress mediated by NMDA, AMPA/KA channels in acute hippocampal slices: neuroprotective effect of resveratrol. *Toxicol In Vitro*. 2014;28(4):544-551.  
https://doi.org/10.1016/j.tiv.2013.12.021
  33. Olivares D, Deshpande VK, Shi Y, Lahiri DK, Greig NH, Rogers JT, Huang X. N-methyl D-aspartate (NMDA) receptor antagonists and memantine treatment for Alzheimer's disease, vascular dementia and Parkinson's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2012;9(6):746-758.  
https://doi.org/10.2174/156720512801322564
  34. Lai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection. *Prog Neurobiol*. 2014;115:157-188.  
https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.11.006
  35. Matei N, Camara J, Zhang JH. The Next Step in the Treatment of Stroke. *Front Neurol*. 2021;11:582605.  
https://doi.org/10.3389/fneur.2020.582605
  36. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Медведев Р.Б., Лагода О.В., Танащян М.М. Нейросети покоя при когнитивном снижении у больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020;14(4):39-45.
  - Fokin VF, Ponomareva NV, Konovalov RN, Krotchenkova MV, Medvedev RB, Lagoda OV, Tanashyan MM. Resting-state neural networks in cognitive decline in patients with vascular encephalopathy. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2020;14(4):39-45. (In Russ.).  
https://doi.org/10.25692/ACEN.2020.4.5
  37. Кулеш А.А., Емелин А.Ю., Боголепова А.Н., Доронина О.Б., Захаров В.В., Колоколов О.В., Котов С.В., Корсунская Л.Л., Кутлубаев М.А., Ласков В.Б., Левин О.С., Парфенов В.А. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):4-12.
  - Kulesh AA, Emelin AYU, Bogolepova AN, Doronina OB, Zakharov VV, Kolokolov OV, Kotov SV, Korsunskaya LL, Kutlubayev MA, Laskov VB, Levin OS, Parfenov VA. 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
  38. 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
  39. Kandiah N, Ong PA, Yuda T, Ng LL, Mamun K, Merchant RA, Chen C, Dominguez J, Marasigan S, Ampil E, Nguyen VT, Yusoff S, Chan YF, Yong FM, Krairit O, Suthisisang C, Senanarong V, Ji Y, Thukral R, Ihl R. Treatment of dementia and mild cognitive impairment with or without cerebrovascular disease: Expert consensus on the use of Ginkgo biloba extract, EGb 761. *CNS Neurosci Ther*. 2019;25(2):288-298.  
https://doi.org/10.1111/cns.13095

Поступила 19.03.2021

Received 19.03.2021

Принята к печати 27.04.2021

Accepted 27.04.2021