

Перспективы и возможности терапии пациентов с астеническим синдромом после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19

М.М. Танамян¹, А.А. Раскуражев¹, П.И. Кузнецова^{✉1}, П.А. Белый², К.Я. Заславская³

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия

Аннотация

Цель. Изучить эффективность и безопасность лекарственного средства на основе янтарнокислого комплекса с триметилгидразинием, применяемого для лечения пациентов с астеническим синдромом после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Материалы и методы. В проспективное многоцентровое сравнительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности последовательной терапии препаратами Брейнемкс® включены 160 пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию давностью 12–16 нед (но не более 12 мес). Исследование проводилось на территории 6 медицинских центров в разных регионах Российской Федерации. На момент включения в исследование проводили клиничко-неврологическое обследование, исследовали лабораторные показатели: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма; проводили пульсоксиметрию, электрокардиографию, определение скорости клубочковой фильтрации (по формуле Кокрофта–Голта); тестирование по шкалам: шкалы ВАШ оценки головной боли, шкалы астении MFI-20, оценки качества сна по опроснику PSQI, шкалы оценки усталости FAS-10, шкалы оценки головокружения DHI, шкалы оценки когнитивных нарушений MoCA, шкалы уровня тревоги Бека, вычисление вегетативного индекса Кердо.

Результаты. Первичной конечной точкой выбран показатель среднего снижения балла по шкале астении MFI-20 после окончания терапии (Визит 5, 41-й день терапии) по сравнению с данными Визита 0 (начало терапии). Продemonстрировано клинически значимое преимущество исследуемого препарата над плацебо, медиана абсолютной динамики баллов по шкале MFI-20 составила -19,5 [-27; -11] балла в группе препарата Брейнемкс® и -3 [-7; 1] балла в группе плацебо ($p < 0,001$). Показано значимое улучшение качества сна по опроснику PSQI в группе исследования: на -2,5 [-4; -1] балла по сравнению с отсутствием такового в группе плацебо (0 [-3; 0], $p < 0,001$). Статистически значимые различия также отмечены по следующим вторичным конечным точкам: шкала качества сна PSQI, шкала оценки усталости FAS-10, шкала оценки головокружения DHI, шкала тревоги и депрессии Бека. Также отмечено снижение жалоб пациентов на ухудшение когнитивных функций по шкале CGI.

Заключение. В проведенном нами исследовании убедительно показаны эффективность и высокий профиль безопасности препарата Брейнемкс® на репрезентативной выборке пациентов, страдающих постковидным синдромом.

Ключевые слова: астенический синдром, коронавирусная инфекция, постковидный синдром, Брейнемкс®, когнитивные нарушения, депрессивное расстройство

Для цитирования: Танамян М.М., Раскуражев А.А., Кузнецова П.И., Белый П.А., Заславская К.Я. Перспективы и возможности терапии пациентов с астеническим синдромом после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19. Терапевтический архив. 2022;94(11):1285–1293. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201981

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Введение

Острый респираторный синдром, вызванный новой коронавирусной инфекцией, впервые обнаружен в Китае в декабре 2019 г. [1, 2]. На момент написания статьи через 36 мес пандемии, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, зарегистрировано более 628 млн подтвержденных случаев по всему миру, из них более 6,5 млн с летальным исходом (состояние на 4 ноября 2022 г.) [3]. Клиническая картина заболевания гетерогенна, часто со-

провождается выраженным цефалгическим синдромом, астенией, лихорадкой, одышкой, непродуктивным кашлем, аносмией/агевзией, миалгией, хотя у значительной части пациентов симптомы могут быть слабовыраженными или бессимптомными. Вне зависимости от тяжести протекания COVID-19 часто сопровождается поражением центральной и периферической нервной системы: к числу тяжелых можно отнести развитие энцефалопатии (аутоиммунного, дисметаболического, гипоксического генеза), делирия, эн-

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

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

Белый Петр Александрович – канд. мед. наук, ст. лаборант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-5998-4874

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

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

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

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

Petr A. Bely. ORCID: 0000-0001-5998-4874

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

Prospects and possibilities for the treatment of patients with long COVID-19 syndrome

Marine M. Tanashyan¹, Anton A. Raskurazhev¹, Polina I. Kuznetsova^{✉1}, Petr A. Bely², Kira Ia. Zaslavskaya³

¹Scientific Center of Neurology, Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russia

Abstract

Aim. To study the efficacy and safety of a drug product based on the succinic acid complex with trimethylhydrazine used to treat patients with asthenic syndrome after a new coronavirus infection (COVID-19).

Materials and methods. A prospective, multicenter, comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of sequential therapy with Brainmax® enrolled 160 patients 12–16 weeks after coronavirus infection (no more than 12 months). The study was conducted at 6 healthcare centers in different regions of the Russian Federation. At the enrollment, clinical and neurological examination and the following tests were performed: complete blood count, urinalysis, blood chemistry, coagulation test, pulse oximetry, electrocardiography, glomerular filtration rate calculation (according to Cockcroft–Gault formula) were performed. Also, the patients were assessed using the following tools: VAS headache rating scale, MFI-20 asthenia scale, PSQI index, FAS-10 fatigue assessment scale, Dizziness Handicap Inventory (DHI), MoCA-test for cognitive impairment assessment, Beck Anxiety Inventory, Kérdő Autonomic Index.

Results. The primary endpoint was the mean reduction in the MFI-20 asthenia scale score after the therapy (Visit 5, 41st day of therapy) compared to data from Visit 0 (beginning of therapy). A clinically significant advantage of the study drug versus the placebo was demonstrated, with a median absolute change in the MFI-20 score of -19.5 [-27; -11] points in the Brainmax® drug group and -3 [-7; 1] score in the placebo group ($p < 0.001$). A significant sleep quality improvement according to the PSQI index was shown in the study group: by -2.5 [-4; -1] points versus no improvement in the placebo group (0 [-3; 0], $p < 0.001$). Significant differences were also noted for the following secondary endpoints: PSQI sleep quality scale, FAS-10 fatigue assessment scale, DHI, and Beck Anxiety and Depression Inventory. There was also a decrease in patients' complaints of cognitive deterioration according to the CGI scale.

Conclusion. Our study clearly demonstrated the efficacy and high safety profile of Brainmax® in a representative sample of patients with the post-COVID syndrome.

Keywords: asthenic syndrome, coronavirus infection, post-COVID syndrome, Brainmax®, cognitive impairment, depressive disorder

For citation: Tanashyan MM, Raskurazhev AA, Kuznetsova PI, Bely PA, Zaslavskaya KIa. Prospects and possibilities for the treatment of patients with long COVID-19 syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(11):1285–1293. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201981

цефалитов, синдрома Гийена–Барре, нарушений мозгового кровообращения на фоне инфекции и т.д. [4, 5]. Не менее значимым, однако, по мере увеличения как числа заболевших по всему миру, так и срока наблюдения за ними оказался широкий спектр долговременных астенических расстройств, ассоциированных с коронавирусной инфекцией.

Последнее явилось основанием для выделения термина «постковидный синдром», который «определяется стойкими клиническими признаками и симптомами, которые появляются во время или после перенесенного COVID-19, сохраняются более 12 недель и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом» [6, 7]. Рядом исследователей показано, что не менее 20% пациентов имеют те или иные остаточные симптомы в течение 4 и более недель, а по другим данным, до 80% пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, страдают одним или более астеническим симптомом [8, 9].

Пациенты с длительным течением коронавирусной инфекции или постковидным синдромом испытывают широкий спектр физических и психических/психологических симптомов. Наиболее распространенные включают: утомляемость (астению), одышку, мышечную боль, боль в суставах, головную боль, оставшееся изменение обоняния и вкуса, колебания настроения, снижение толерантности к физической и эмоциональной нагрузке. Другими распространенными симптомами являются когнитивные нарушения, потеря памяти, появление немотивированной тревоги, нарушения сна [10]. Помимо вышеуказанных симптомов пациенты с длительным течением постковидного синдрома свидетельствуют о снижении качества жизни, измененном психическом здоровье и проблемах с трудоустройством [8, 11]. Одним из валидированных инструментов диагностики астенических расстройств является субъективная шкала оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory – MFI-20), которая проводится самостоя-

тельно пациентом и включает пять субшкал, оценивающих проявления непосредственно астенических жалоб и симптомов, ежедневной активности пациента, мотивационные аспекты, а также психофизиологическое состояние [12, 13].

Рассматривается множество механизмов, по которым инфекция SARS-CoV-2 может приводить к неврологической дисфункции, характерной для астенического расстройства [14]. В их числе: прямое повреждающее действие вируса, нейровоспаление (в том числе ассоциированное с повреждением гематоэнцефалического барьера) [15], гипоксия и цереброваскулярная патология [16]. Целым рядом исследователей в головном мозге пациентов с COVID-19 обнаружены: нейроанатомические альтерации и признаки нейродегенерации [17], повреждение микроциркуляторного русла [18] и метаболические расстройства (включая зоны гипометаболизма в областях головного мозга, ответственных за мотивацию, – в частности, дорсолатеральная префронтальная кора) [19].

Указанные звенья патогенеза постковидного астенического расстройства являются потенциальными мишенями для терапевтического воздействия: в частности, с использованием препаратов с мультимодальным плеiotропным эффектом.

В Российской Федерации в 2022 г. зарегистрирован новый лекарственный препарат из группы нейропротекторов и антиоксидантов – Брейнмакс®, представляющий оригинальный янтарнокислый координационный комплекс с триметилгидразином в виде раствора для внутривенных и внутримышечных инъекций или капсул [20]. Компоненты комплекса связаны между собой водородными связями и электростатическим межмолекулярным взаимодействием, что обеспечивает выгодную конформацию фармакофорных фрагментов для лучшего связывания с рецепторами и более выраженного действия. При этом важно, что компоненты комплекса имеют разные точки приложения

Таблица 1. Критерии включения и невключения в Исследование (приводятся в сокращении)
Table 1. Inclusion and exclusion criteria for the study (provided in short)

Критерии включения	<ul style="list-style-type: none"> • пациенты обоего пола в возрасте 18–65 лет; наличие у пациента отрицательного результата теста на PHK SARS-CoV-2, полученного методом полимеразной цепной реакции в течение 72 ч, наличие у пациента документально подтвержденного диагноза COVID-19 в анамнезе с давностью 12–16 нед (но не более 12 мес), не менее двух симптомов астенического состояния: наличие патологической усталости, вялости, головокружения, нарушения сна, ощущения снижения энергии и работоспособности, нарушение интеллектуальных функций, нарушение внимания и памяти, депрессии легкой и средней тяжести, которые появились во время или после перенесенного COVID-19, сохраняются на протяжении 12–16 нед и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом • число баллов по шкале MFI-20 более 30 на момент скрининга
	<ul style="list-style-type: none"> • аллергические реакции к компонентам исследуемого препарата • сатурация кислорода $SpO_2 \leq 95\%$ • повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока и внутричерепных опухолях) • острая печеночная недостаточность • острая почечная недостаточность • хронические заболевания печени и почек • заболевания щитовидной железы • анемия • злокачественное новообразование любой локализации в настоящее время или в течение 5 лет до включения в исследование за исключением полностью излеченной карциномы <i>in situ</i> • аутоиммунные заболевания • другие хронические заболевания, которые, по мнению исследователя, могут являться причиной астении • на скрининге показатель СКФ < 30 мл/мин
Критерии исключения	<ul style="list-style-type: none"> • Любое НЯ (может не быть связи с приемом исследуемого препарата), требующее наблюдения, проведения процедур и/или медикаментозного лечения, не разрешенных протоколом настоящего исследования

действия, что позволяет добиться максимального фармакологического ответа [21].

Предыдущие исследования показали, что рассматриваемый комплекс обеспечивает выраженный эффект, реализуемый на трех уровнях – нейрональном, сосудистом и метаболическом. Терапия с применением рассматриваемого лекарственного препарата приводит к стабилизации митохондриальной функции, рационализации работы клетки в условиях стресса, нормализации энергообмена в клетке даже в условиях гипоксии и устранению нежелательных

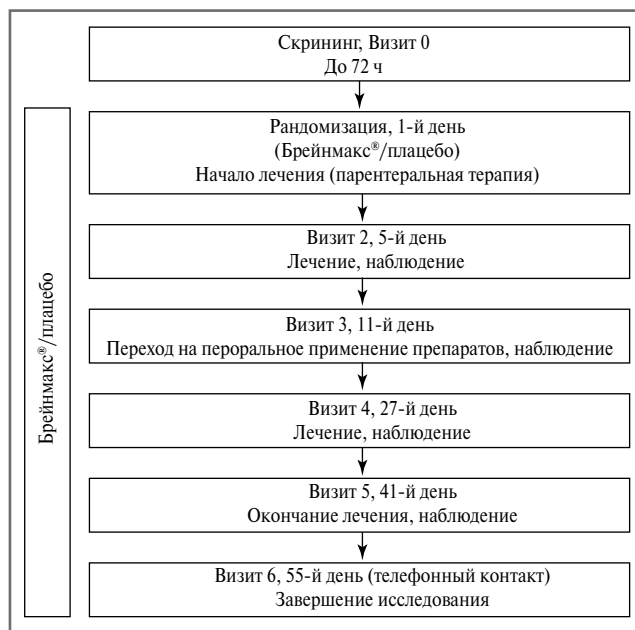


Рис. 1. Дизайн исследования.

Fig. 1. Study design.

эффектов ишемически-гипоксического повреждения тканей. Причем для комплекса активных компонентов, входящих в состав препарата и обладающих синергетическим взаимодействием, эти эффекты более выражены, чем для их применения по отдельности [22, 23].

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность препарата БРЕЙНМАКС®, применяемого для лечения пациентов с астеническим синдромом после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Материалы и методы

Проспективное многоцентровое сравнительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности последовательной терапии препаратами Брейнимакс®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения и Брейнимакс® капсулы для лечения пациентов с астенией после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19; далее – Исследование), проведено в сроки с апреля по октябрь 2022 г. Исследование проводилось на базе 6 исследовательских центров на территории РФ.

В Исследование включены 160 пациентов, сопоставимых по полу и возрасту, с подтвержденной перенесенной коронавирусной инфекцией в период от 3 до 12 мес на момент включения в Исследование (критерии включения, невключения и исключения представлены в табл. 1).

Участники исследования установленным методом рандомизации (с помощью языка программирования R v.4.0.3, подключаемый модуль 'randomizeBE') распределялись на 2 группы. Пациенты 1-й группы ($n=80$) получали исследуемый препарат Брейнимакс®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения: в первые 10 дней – по 5 мл (500 мг + 500 мг) 1 раз в сутки внутримышечно; далее в течение 30 дней по 2 капсулы (250 мг + 250 мг) 2 раза в день. В качестве контроля (2-я группа, $n=80$) использовался препарат плацебо в аналогичном режиме (по 5 мл раствора внутримышечно 2 раза в день в течение 10 дней/по 2 капсулы 2 раза в день в течение 30 дней). Период наблюдения – 14 дней после окончания лечения. Максимальная

продолжительность участия пациента в исследовании составила не более 55 дней. Схематично дизайн Исследования представлен на **рис. 1**.

Диаграмма исследования в соответствии с рекомендациями по публикации отчетов о клинических исследованиях CONSORT представлена на **рис. 2**.

Для всех участников Исследования сформирован единый план обследования. Проводились сбор субъективных жалоб пациента, регистрация сопутствующих заболеваний, тщательное клиничко-неврологическое обследование, исследовали лабораторные показатели: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма; проводили пульсоксиметрию, электрокардиографию, определение скорости клубочковой фильтрации – СКФ (по формуле Кокрофта–Голта).

С целью оценки различных аспектов астенического синдрома пациентам с определенной протоколом Исследования периодически выполнялось тестирование по шкалам: MFI-20, Визуально-аналоговой шкале оценки головной боли (ВАШ), Питтсбургскому тесту индекса качества сна (PSQI), шкале оценки усталости (FAS-10), шкале оценки головокружения (DHI), Монреальской шкале когнитивной оценки (MoCA), шкале уровня тревоги Бека.

В соответствии с целью и методологией Исследования определены следующие конечные точки.

Первичная конечная точка:

Среднее снижение баллов по шкале MFI-20 после окончания последовательной терапии (Визит 5, 41-й день) по сравнению с данными Визита 0.

Вторичные конечные точки:

Динамика снижения баллов по шкалам MFI-20, ВАШ, по опроснику PSQI, по шкале FAS-10, по опроснику DHI, по шкале MoCA, по шкале Бека.

Этическая экспертиза

По результатам экспертизы представленных документов получено одобрение Совета по этике Минздрава России (выписка из протокола заседания №298 от 18.01.2022) и разрешение на проведение данного исследования (№170 15.03.2022).

Все участники исследования подписали информированное согласие.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием соответствующего программного обеспечения (TIBCO® Statistica™ v.13 и R v.4.0.3) [20]. Для сравнения количественных данных, распределенных по нормальному закону распределения, использованы стандартные параметрические критерии: *t*-критерий Стьюдента для зависимых/независимых выборок, дисперсионный анализ (ANOVA) для повторных измерений. Для сравнения количественных данных, распределенных по закону, отличному от нормального, использованы стандартные непараметрические критерии: *U*-критерий Манна–Уитни, *T*-критерий Вилкоксона, критерий Фридмана. При множественной проверке статистических гипотез использована поправка Беньямини–Йекутили. Статистически значимыми считались значения *p*-уровня <0,05.

Визуализация данных произведена на языке программирования R (версия 4.1.0) в программной оболочке RStudio v.1.4.1717, с помощью загружаемых модулей tidyverse, reshape2, gdata. Распределение первичной конечной точки Исследования представлено с помощью так называемого waterfall графика, где каждой колонке соот-

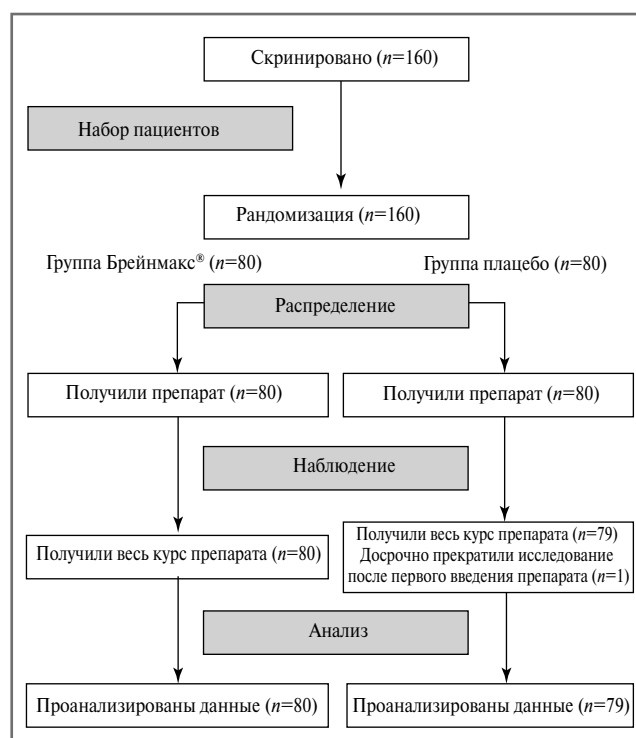


Рис. 2. Flow-chart исследования (согласно рекомендациям CONSORT).

Fig. 2. The study flow-chart (according CONSORT guidelines).

ветствует одно наблюдение, а по оси ординат отложена динамика балла по шкале MFI-20, рассчитанная для каждого пациента по формуле:

$$\frac{\Delta B}{B_0} \times 100\%,$$

где ΔB – разница значений на визитах 5 и 0, а B_0 – значение шкалы на Визите 0. Значения для каждой группы ранжированы в нисходящем порядке, и, таким образом, более отрицательные значения (т.е. ниже оси абсцисс) отражают более значимое снижение балла по MFI-20 к Визиту 5 и, соответственно, большую эффективность терапии.

Результаты

В исследовании преобладали женщины: в группе исследуемых препаратов пациентов женского пола 59 человек (73,75%), а группе плацебо – 61 человек (76,25%). Различия между группами по распределению пациентов по полу статистически не значимы ($p=0,715$, критерий χ^2 Пирсона).

Возраст пациентов в обеих группах находился в диапазоне от 18 до 65 лет. Медианы данного показателя для групп БРЕЙНМАКС® и плацебо составили 44,50 [37,75; 52,00] и 44,50 [35,50; 54,00] года соответственно; различия между группами по возрасту пациентов статистически не значимы ($p=0,677$, критерий Манна–Уитни). Таким образом, статистически значимые различия между группами по основным исходным характеристикам пациентов отсутствовали.

Критерии оценки эффективности (конечные точки) приведены в **табл. 2**.

В качестве **первичной конечной точки** выбран показатель среднего снижения балла по шкале MFI-20 после окончания последовательной терапии (Визит 5, 41-й день) по сравнению с данными Визита 0: медиана абсолютной динамики баллов по шкале MFI-20 составила -19,5 [-27; -11] балла

Таблица 2. Первичный и вторичные критерии оценки эффективности терапии препаратом Брейнмакс®**Table 2.** Primary and secondary endpoints for evaluating the Brainmax® effectiveness

	Шкала	Интервал	Брейнмакс®	Плацебо	<i>p</i>
Первичный критерий эффективности	MFI-20	B0~B5	-19,5 [-27; -11]	-3 [-7; 1]	<0,001
Вторичные критерии эффективности	MFI-20	B0~B3	-9 [-18; -6]	-1 [-5; 1]	<0,001
		B3~B5	-7 [-13; -1]	-2 [-6; 1]	0,002
		B1~B5	-2 [-3; 0]	-1 [-3; 0]	0,407
	BAIII	B1~B3	-1 [-2; 0]	0 [-1; 0]	0,009
		B3~B5	0 [-1; 1]	-1 [-2; 0]	0,163
	PSQI	B1~B5	-2,5 [-4; -1]	0 [-3; 0]	<0,001
		B1~B5	-9 [-13,5; -4]	-4 [-7; 0]	<0,001
	FAS-10	B1~B3	-5 [-9; -3]	-1 [-4; 0]	<0,001
		B3~B5	-3 [-7; 0]	-1 [-4; 0]	0,206
	DHI	B1~B5	-6 [-12; 0]	-2 [-6; 0]	0,001
		B1~B3	-4 [-8; 0]	0 [-2; 0]	0,002
		B3~B5	-1 [-6; 0]	0 [-4; 0]	0,352
	MoCA	B1~B5	0 [0; 1]	1 [0; 2]	0,166
		B1~B5	-5 [-11; -2]	-1 [-6; 0]	<0,001
	Бека	B1~B3	-4 [-7; -1]	-1 [-4; 0]	<0,001
		B3~B5	-2 [-3,5; 0]	-1 [-3; 0]	0,105
		B1~B5	0,85 [-10; 9,2]	-0,2 [-9,1; 12,7]	0,884
Вегетативный индекс Кердо		B1~B3	-0,1 [-10,3; 8,45]	0 [-7,5; 9,5]	0,718
		B3~B5	0,1 [-5,5; 9,85]	0,4 [-6,1; 7,9]	0,784

Примечание. B0~B5 (B1~B5) – медиана динамики баллов после окончания последовательной терапии (Визит 5) по сравнению с данными Визита 0 (Визита 1 соответственно), B0~B3 (B1~B3) – медиана динамики баллов после окончания парентеральной терапии (Визит 3) по сравнению с данными Визита 0 (Визита 1 соответственно), B3~B5 – медиана динамики баллов после окончания пероральной терапии (Визит 5) по сравнению с данными Визита 3; непрерывные величины представлены как медиана [1-й квартиль; 3-й квартиль].

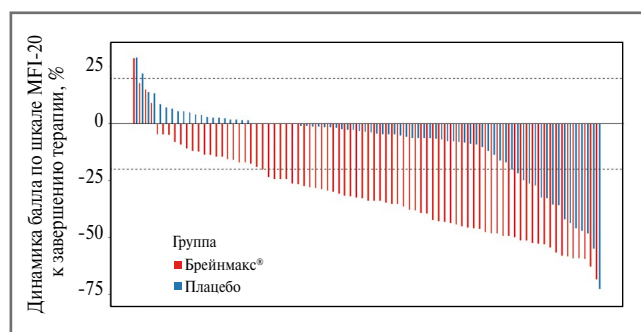


Рис. 3. Динамика балла (%) по шкале MFI-20 на момент окончания терапии. Горизонтальные пунктирные линии проведены для наглядности на значениях «20%» и «-20%» соответственно.

Fig. 3. MFI-20 score (%) change at the end of therapy. The horizontal dashed lines are drawn for clarity at the values of 20% and -20% respectively.

в группе препарата Брейнмакс® и -3 [-7; 1] балла в группе плацебо ($p < 0,001$). Более наглядно указанную выше динамику отражает характер распределения изменения балла по MFI-20 в процентном соотношении (рис. 3). На графике хорошо видно значительное, более чем в 6 раз, выраженное снижение показателя астении у пациентов из группы Брейнмакс®.

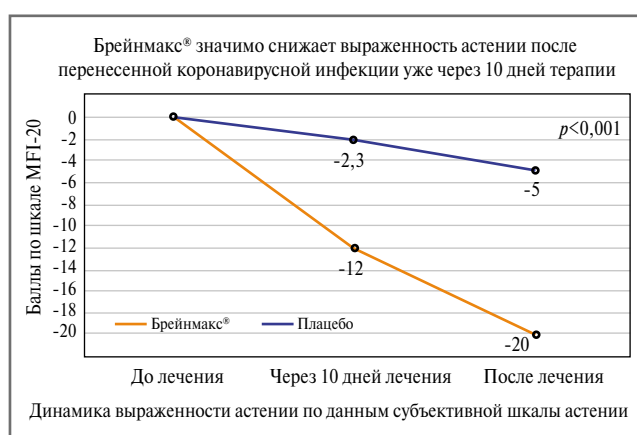


Рис. 4. Динамика балла по шкале MFI-20 на момент окончания терапии.

Fig. 4. MFI-20 score change at the end of therapy.

Отдельно (рис. 4) следует обратить внимание на изменение абсолютных значений по шкале MFI-20: достоверные различия по итоговому значению изменения медианы суммарного показателя баллов по шкале MFI-20 между основной и контрольной группами к концу терапии (41-й день) продемонстрировали четырехкратное превосходство клинической эффективности в отношении редукции астении.

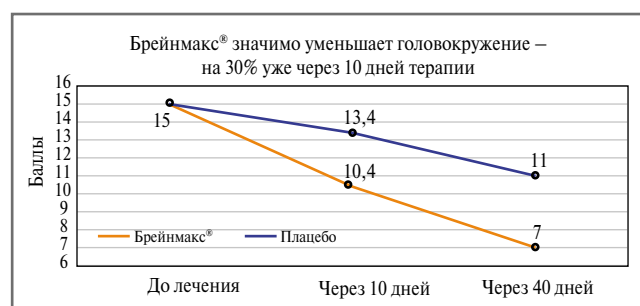


Рис. 5. Динамика суммарного балла по шкале DHI.

Fig. 5. DHI total score change.

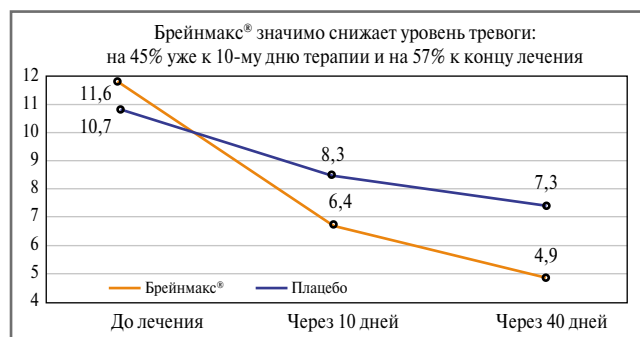


Рис. 6. Динамика суммарного балла тревоги по шкале Бека.

Fig. 6. Beck Anxiety and Depression Inventory total score change.

ческой симптоматики для группы пациентов, получавших исследуемый препарат ($p < 0,001$). Причем после окончания парентерального курса (Визит 3, 11-й день) не наблюдается «плато», но продолжается уменьшение выраженности астении вплоть до нормализации состояния к концу терапии, что доказывает обоснованность и эффективность приема не только парентеральной, но и пероральной формы препарата (Визит 5, 41-й день, $p = 0,002$).

Отметим также, что в группе плацебо не наблюдалось статистически значимого снижения балла по MFI-20 – ни к Визиту 3 (11-й день, $p = 0,237$), ни к Визиту 5 (41-й день, $p = 0,075$).

Стоит указать, что при дополнительной оценке эффективности препарата Брейнмакс® в субпопуляциях пациентов по возрасту (18–44 года, а также 45 и более лет) также продемонстрированы статистически значимые преимущества рассматриваемой терапии по сравнению с плацебо в отношении купирования состояния астении по шкале ($p < 0,001$), что говорит об эффективности изучаемого лекарственного препарата вне зависимости от возраста взрослых пациентов.

Вторичные критерии эффективности

При оценке влияния на головную боль по шкале ВАШ выявлена значимая положительная динамика в группе, получавшей исследуемый препарат (–43% в основной группе vs –24% плацебо): уже к 10-му дню от начала терапии пациенты отмечали уменьшение или полное отсутствие головной боли. Таким образом, уже после одного курса терапии парентеральной формой препарата Брейнмакс® в 2 раза больше пациентов избавились от головной боли. В дальнейшем также наблюдалось купирование рассматриваемого компонента астенического синдрома в основной группе пациентов вплоть до полной нормализации состояния.

При оценке влияния применения препарата Брейнмакс® на качество сна к завершению курса терапии проде-

Таблица 3. Критерии оценки безопасности терапии в Исследовании

Table 3. Criteria for therapy safety assessment in the study

	Брейнмакс®	Плацебо	Всего
Пациенты с НЯ, n (%)	18 (22,5)	16 (20,0)	34 (21,25)
НЯ	63	18	81
Степень тяжести			
Легкая	63	16	79
Средняя	0	1	1
Тяжелая	0	1	1
Причинно-следственная связь с приемом препарата			
Отсутствовала	4	7	11
Определенная	3	0	3
Вероятная	19	2	21
Возможная	37	9	46
Исходы			
Выздоровление без последствий	62	14	76
Неизвестен	1	4	5

монстрировано значимое снижение индекса PSQI в группе исследования: на –2,5 [–4; –1] балла (на 40% от исходного уровня) по сравнению с отсутствием такового в группе плацебо (0 [–3; 0], $p < 0,001$). Уменьшение балла по этой шкале соответствует улучшению качества сна на фоне терапии препаратом Брейнмакс®.

В основной группе терапия приводила к достоверно более выраженному уменьшению усталости (снижение балла по FAS-10 на –9 [–13,5; –4] по сравнению с –4 [–7; 0] в группе плацебо, $p < 0,001$); снижению выраженности головокружения (динамика оценки по шкале DHI –6 [–12; 0] vs –2 [–6; 0] в группе плацебо, $p = 0,001$); уменьшению уровня тревоги и депрессии по шкале Бека (–5 [–11; –2] vs –1 [–6; 0] в группе плацебо, $p < 0,001$). При этом основная амплитуда изменений происходила за период инъекционного курса препарата (т.е. с 1 по 10-й день). В период терапии пероральной формой исследуемого препарата (с 11 по 41-й день) лечебный эффект продолжал нарастать, выражаясь в последовательном сокращении суммарного балла по шкале DHI в 4 раза ($p = 0,352$); рис. 5.

Изменения показателей по шкале Бека оценивались по результатам, полученным в середине и в конце лечения, относительно данных на старте терапии. Статистически достоверные различия между группами при сравнении динамики суммарного балла тревоги и депрессии по шкале Бека отмечались уже начиная с Визита 3 (середина курсовой терапии, 11-й день). Таким образом, на фоне последовательной терапии в основной группе продемонстрировано уменьшение тревожности на 67% по сравнению с 20% в группе плацебо (рис. 6).

Динамика оценки когнитивных функций (согласно шкале MoCA), а также вегетативного индекса Кердо не показала статистически значимых различий по сравнению с группой плацебо. Однако стоит отметить, что данные показатели находились в пределах нормы у пациентов уже на старте терапии. При этом результаты внутригруппового сравнения показали статистически значимое изменение

баллов по шкале MoCa на 41-й день терапии исследуемым препаратом ($p < 0,001$), что коррелировало с исчезновением жалоб на снижение когнитивных функций по субъективной оценке пациентов. Также к моменту окончания терапии у пациентов основной группы отсутствовали жалобы на головокружение, что свидетельствует о положительном влиянии исследуемого препарата на состояние вегетативной нервной системы после перенесенного вирусного заболевания.

Оценка безопасности

Основные параметры безопасности представлены в табл. 3.

Нежелательные явления (НЯ) в основной группе носили транзиторный характер и не требовали отмены терапии. В настоящем Исследовании не зарегистрировано ни одного серьезного НЯ. Проведенный статистический анализ свидетельствует о сопоставимом либо более благоприятном профиле безопасности исследуемого препарата в сравнении с плацебо.

Обсуждение

Астения (от греч. *astheneia* – бессилие) – патологическое состояние, характеризующееся снижением толерантности к физической и эмоциональной нагрузке, хронической усталостью, отсутствием восстановления после сна, эмоциональной лабильностью. По данным отечественных авторов, частота встречаемости пациентов с астенией на амбулаторном приеме достигает 90% [21]. В определенной степени развитие астенического синдрома можно рассматривать как попытку организма адаптироваться к измененным условиям внутренней среды организма (в результате инфекционных и других заболеваний, стресса, травм и т.д.) путем снижения физической и интеллектуальной деятельности. Иными словами, астения – это реакция организма, призванная сохранить остаток энергии в новых условиях, которая объясняет постоянную усталость, отсутствие мотивации, снижение мнестической и интеллектуальной деятельности [22].

Одним из валидированных инструментов диагностики астенических расстройств является MFI-20, которая проводится самостоятельно пациентом и включает пять субшкал, оценивающих проявления непосредственно астенических жалоб и симптомов, ежедневной активности пациента, мотивационные аспекты, а также психофизиологическое состояние [23, 24]. Эта шкала также используется при постковидном астеническом синдроме [25]. В настоящем Исследовании первичной конечной точкой по оценке эффективности являлось снижение баллов по шкале MFI-20 в группе исследуемого препарата по сравнению с плацебо, что убедительно продемонстрировано.

Значительное снижение выраженности астении на фоне последовательной терапии в основной группе может объясняться несколькими механизмами. Так, по одной из теорий длительное неврологическое «последствие» COVID-19 с развитием выраженного астенического расстройства может объясняться нарушением энергетического метаболизма митохондрий, ведущим к нейровоспалению, оксидативному стрессу и эндотелиальной дисфункции [26, 27]. В этом контексте широкий спектр действия (антиоксидантный, энергокорректирующий, цитопротективный) комплекса, входящего в состав исследуемого препарата, может служить патогенетически обоснованным в коррекции постковидного астенического синдрома.

Помимо успешно достигнутой первичной конечной точки в Исследовании продемонстрирована эффективность ис-

следуемого препарата по целому ряду других клинических показателей, тесно взаимосвязанных с астеническим синдромом. Так, значимое улучшение индекса качества сна на фоне терапии парентеральной, а затем пероральными формами исследуемого препарата является важным аспектом терапии постковидного синдрома, поскольку нарушения сна встречаются у каждого 4-го пациента [28].

Тревожные расстройства, распространенные во время пандемии COVID-19 не только у пациентов с этим заболеванием, являются важной составляющей астенического синдрома. На фоне последовательной терапии в основной группе продемонстрировано уменьшение балла по шкале Бека на $\approx 67\%$ по сравнению с 20% в группе плацебо.

Вестибулярные расстройства (в частности, головокружение/ощущение неустойчивости) являются частым симптомом при COVID-19 (до 38% в остром периоде), а также сохраняются на протяжении 3 мес после него (у 23% пациентов), являясь значимым «спутником» астенического расстройства. В проведенном Исследовании показано положительное влияние исследуемого препарата на симптомы головокружения с почти в 3 раза большим снижением балла по шкале DHI по сравнению с плацебо.

Стоит отметить, что статистически значимые различия показаны при меж- и внутригрупповом анализе конечных точек как для режима последовательной терапии (41-й день vs 1-й день), так и для парентерального (11-й день vs 1-й день) и перорального курса (41-й день vs 11-й день), что говорит о возможности выбора лекарственной формы для лечения постковидного астенического синдрома с учетом индивидуальных особенностей пациента и мнения лечащего врача.

Препараты, модифицирующие энергообмен в том числе на клеточном уровне, а также способствующие рациональному потреблению клетками кислорода, ингибирующие воздействие перекисных радикалов мембран, являющиеся наиболее перспективными для терапии астении. Ранее проведенные исследования митохондриально-направленного действия исследуемого янтарнокислого комплекса с триметилгидразином, входящего в состав изучаемого лекарственного препарата, показали высокое влияние комплекса на дыхательную функцию митохондрий и эффективность в отношении подавления свободных радикалов. Так, универсальным метаболическим паттерном ишемий, в том числе при вирус-индуцированной эндотелиальной дисфункции, является накопление предшественника сукцината – циклической лимонной кислоты, ответственной за митохондриальную выработку реактивных форм кислорода. Триметилгидразиневый компонент изучаемого комплекса, переводя клетку в анаэробный цикл, снижает доступность молекулярных форм кислорода для окисления сукцината, таким образом прерывая патологический каскад образования разрушительных свободных радикалов и оказывая выраженное антигипоксическое действие [29]. В модели на изолированных митохондриях показано, что изучаемый комплекс снижал искусственно индуцированную продукцию перекиси водорода, что свидетельствует о выраженном снижении выработки реактивных форм кислорода и антиоксидантного действия рассматриваемого комплекса, что определяет его протективное воздействие на клетки и антиоксидантные свойства. В том же исследовании показано, что янтарнокислый комплекс значительно повышал скорость дыхания митохондрий, что свидетельствует о восстановлении обмена кислорода в клетках для обеспечения нормальной жизнедеятельности и модуляции клеточного метаболизма в условиях патологической нагрузки на функционирование клетки [21].

Применение лекарственного препарата Брейнимакс® представляется рациональным выбором в терапии астенического синдрома постковидной и другой этиологии. Исходя из механизма действия и зарегистрированных показаний, исследуемый препарат позволяет эффективно корректировать такие компоненты астенического синдрома, как утомляемость, колебания настроения, снижение толерантности к физической и эмоциональной нагрузке, когнитивные нарушения, снижение памяти, появление немотивированной тревоги, нарушение сна. В ходе данного исследования показано, что препарат Брейнимакс®, в обеих лекарственных формах, оказывает положительное влияние на большинство симптомов, входящих в состав постковидного синдрома, вплоть до нормализации состояния, достигая статистически значимого преимущества перед плацебо.

Терапия характеризуется высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью.

Заключение

В проведенном нами исследовании убедительно показаны эффективность и высокий профиль безопасности лекарственного препарата на основе янтарнокислого комплекса с триметилгидразинием на репрезентативной выборке пациентов, страдающих постковидным астеническим синдромом.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. М.М. Танашян – концепция и дизайн исследования, интерпретация полученных данных, написание текста, административная поддержка; А.А. Раскуражев – сбор и обработка ма-

териалов, анализ полученных данных, написание текста; П.И. Кузнецова – сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; П.А. Белый – подбор литературных источников; К.Я. Заславская – обработка данных, редактирование текста.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Marine M. Tanashyan – study concept and design, interpretation of the obtained data, text writing, administrative support; Anton A. Raskurazhev – data collection, processing and analysis, text writing; Polina I. Kuznetsova – data collection, processing and analysis, text writing; Petr A. Bely – literature review; Kira Ia. Zaslavskaya – data processing, text editing.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен Советом по этике Минздрава России (выписка из протокола заседания №298 от 18.01.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the Ethics Council of the Ministry of Health of Russia (№298 of 18.01.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источник финансирования. Исследование проводилось при поддержке компании ООО «Промомед РУС», компания не оказывала влияния на выбор материалов для публикации и интерпретацию результатов.

Funding source. The research was carried out with the support of "Promomed Group RUS", the company did not influence the choice of materials for publication and interpretation of results.

Список сокращений

ВАШ – визуально-аналоговая шкала оценки головной боли
НЯ – нежелательные явления
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
DHI – шкала оценки головокружения
FAS-10 – шкала оценки усталости

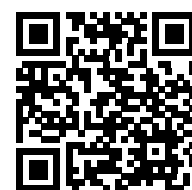
MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory) – субъективная шкала оценки астении
MoCA – Монреальская шкала когнитивной оценки
PSQI – Питтсбургский тест индекса качества сна

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727-33. DOI:10.1056/NEJMoa200101
2. Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol.* 2021;72(11):384-96. DOI:10.33588/rn.7211.2021230
3. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/> Accessed: 14.11.2022.
4. Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol.* 2020;70:311-22. DOI:10.33588/rn.7009.2020179
5. Танашян М.М., Кузнецова П.И., Раскуражев А.А. Неврологические аспекты COVID19. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2020;14(2):62-9 [Tanashyan MM, Kuznetsova PI, Raskurazhev AA. Neurological aspects of COVID-19. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2020;14(2):62-9 (in Russian)]. DOI:10.25692/ACEN.2020.2.8
6. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. WHO. 2021;1-27. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-eng.pdf>. Accessed: 14.11.2022.
7. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. Под ред. проф. П.А. Воробьева. *Проблемы стандартизации в здравоохранении.* 2021;7-8:3-96 [Recommendations for the management of patients with coronavirus infection COVID-19 in the acute phase and in the case of post -acute syndrome in outpatient conditions. Ed. prof. P.A. Vorobyev. *Problems of Standardization in Health Care.* 2021;7-8:3-96 (in Russian)]. DOI:10.26347/1607-2502202107-08003-096
8. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med.* 2021;114(9):428-42. DOI:10.1177/01410768211032850
9. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):16144. DOI:10.1038/s41598-021-95565-8
10. Joli J, Buck P, Zipfel S, Stengel A. Post-COVID-19 fatigue: A systematic review. *Front Psychiatry.* 2022;13:947973. DOI:10.3389/fpsy.2022.947973
11. Crook H, Raza S, Nowell J, et al. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021;374:n1648. DOI:10.1136/bmj.n1648

12. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res.* 1995;39(3):315-25. DOI:10.1016/0022-3999(94)00125-0
13. Bakalidou D, Krommydas G, Abdimioti T, et al. The Dimensionality of the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) Derived From Healthy Adults and Patient Subpopulations: A Challenge for Clinicians. *Cureus.* 2022;14(6):e26344. DOI:10.7759/cureus.26344
14. Ceban F, Ling S, Lui LMW, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2022;101:93-135. DOI:10.1016/j.bbi.2021.12.020
15. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601-15. DOI:10.1038/s41591-021-01283-z
16. Komaroff AL, Lipkin WI. Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute COVID-19 syndrome. *Trends Mol Med.* 2021;27(9):895-906. DOI:10.1016/j.molmed.2021.06.002
17. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. Brain imaging before and after COVID-19 in UK Biobank. *bioRxiv.* 2022:2021.06.11.21258690. DOI:10.1101/2021.06.11.21258690
18. Lee MH, Perl DP, Nair G, et al. Microvascular injury in the brains of patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384(5):481-3. DOI:10.1056/NEJMc2033369
19. Guedj E, Campion JY, Dudouet P, et al. 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(9):2823-33. DOI:10.1007/s00259-021-05215-4
20. Безопасность лекарственных препаратов. Режим доступа: grls.rosminzdrav.ru. Ссылка активна на 14.11.2022 [Drug Safety. Available at: grls.rosminzdrav.ru. Accessed: 14.11.2022 (in Russian)].
21. Журавлева М.В., Грановская М.В., Заславская К.Я., и др. Синергическое действие препарата с координационным комплексом триметилгидразиния пропионата и этилметилгидроксипиридина сукцината на энергетический обмен и дыхание клетки. *Фармация и фармакология.* 2022;10(4):387-99 [Zhuravleva MV, Granovskaya MV, Zaslavskaya KY, et al. Synergic effect of preparation with coordination complex "trimethyldrazinium propionate+ethymth methylhydroxypyridine succinate" on energy metabolism and cell respiration. *Pharmacy & Pharmacology.* 2022;10(4):387-99 (in Russian)]. DOI:10.19163/2307-9266-2022-10-4-387-399
22. Танамян М.М., Раскуражев А.А., Заславская К.Я., и др. Новые возможности нейропротективной терапии пациентов в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Терапевтический архив.* 2022;94(6):748-55 [Tanashyan MM, Raskurazhev AA, Zaslavskaya KI, et al. New opportunities for neuroprotective therapy of patients in the acute and early recovery period of ischemic stroke. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(6):748-55 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.06.201743
23. Статистический отчет, версия 1.0 от 21.09.2022 по результатам «Проспективного многоцентрового сравнительного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования безопасности и эффективности последовательной терапии препаратами БРЕЙНМАКС®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения и БРЕЙНМАКС® капсулы для лечения пациентов с астенией после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» по протоколу № BREINMAX_2021, версия 1.0 от 06.12.2021. Режим доступа: <https://grlsbase.ru/clinicaltrials/clintrail/12286>. Ссылка активна на 14.11.2022 [Statistical report, version 1.0 from 21.09.2022 on the results of the "Prospective Multi-Centre Comparative Double Blind Placebo-Controlled Safety and Efficacy Study of Sequential Therapy by BRAINMAX®, intravenous and intramuscular administration solution and BRAINMAX® capsules for treating patients with asthenia following a new coronavirus infection (COVID-19)" according to protocol BREINMAX_2021, version 1.0 of 06.12.2021. Available at: <https://grlsbase.ru/clinicaltrials/clintrail/12286> Accessed: 14.11.2022 (in Russian)].
24. Акарачкова Е.С. К вопросу диагностики и лечения психовегетативных расстройств в общесоматической практике. *Лечащий врач.* 2010;10:60-4 [Akarachkova ES. To the question of diagnosis and treatment of psychovegetative disorders in general omatic practice. *The Practitioner.* 2010;10:60-4 (in Russian)].
25. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Астенический синдром в практике невролога и семейного врача. *РМЖ.* 2016;13:824-9 [Kotova OV, Akarachkova ES. Asthenic syndrome in neurological and family doctor practice. *RMJ.* 2016;13:824-9 (in Russian)].
26. Lier J, Stoll K, Obrig H, et al. Neuropsychiatric phenotype of post COVID-19 syndrome in non-hospitalized patients. *Front Neurol.* 2022;13:988359. DOI:10.3389/fneur.2022.988359
27. Stefano GB, Büttiker P, Weissenberger S, et al. Editorial: The Pathogenesis of Long-Term Neuropsychiatric COVID-19 and the Role of Microglia, Mitochondria, and Persistent Neuroinflammation: A Hypothesis. *Med Sci Monit.* 2021;27:e933015. DOI:10.12659/MSM.933015
28. Bhat S, Chokroverty S. Sleep disorders and COVID-19. *Sleep Med.* 2022;91:253-61. DOI:10.1016/j.sleep.2021.07.021
29. Chouchani ET, Pell VR, Gaude E, et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature.* 2014;515(7527):431-5. DOI:10.1038/nature13909

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.11.2022



OMNIDOCTOR.RU