

Возможности комбинированного применения пептидов в терапии постинсультной астении



Емелин А.Ю.¹, Лобзин В.Ю.^{1,2}

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

¹Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ²Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Среди различных синдромов постинсультного периода важное значение имеет астеническое расстройство, наличие которого связано с неблагоприятными исходами заболевания. Постинсультная астения является, с одной стороны, результатом органического поражения мозга, а с другой — ответной эмоциональной реакцией человека на клинические проявления инсульта и его последствия. Частыми коморбидными состояниями при постинсультной астении являются аффективные и когнитивные нарушения. Для коррекции астенических проявлений используется комплексный подход с применением фармакологических, физических и психологических методов лечения. Наиболее значимыми звеньями патогенеза астении являются гипоксия и энергетический дисбаланс, в связи с чем представляется целесообразным включение в комплексную терапию постинсультной астении препарата Цитохром С, который является ключевым пептидом дыхательной цепи митохондрий. Учитывая частое сочетание с когнитивными нарушениями различной модальности, патогенетически обоснованным является применение у пациентов с постинсультной астенией полипептидов коры головного мозга скота. Включение в лечебный алгоритм препаратов, обладающих комплексным механизмом действия на процессы гипоксии, оксидантного стресса, энергодефицита, нейропластичности, может способствовать повышению эффективности лечения.

Ключевые слова: инсульт; астения; постинсультная астения; терапия; пептиды.

Контакты: Андрей Юрьевич Емелин; emelinand@rambler.ru

Для ссылки: Емелин АЮ, Лобзин ВЮ. Возможности комбинированного применения пептидов в терапии постинсультной астении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):117–124. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-117-124

Possibilities of combined use of peptides in the treatment of post-stroke asthenia

Emelin A. Yu.¹, Lobzin V. Yu.^{1,2}

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg;

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

¹6, Akademika Lebedeva St., St. Petersburg 194044, Russia; ²41, Kirochnaya St., St. Petersburg 191015, Russia

Among the various syndromes in the post-stroke period, asthenic disorder plays an important role, the presence of which is associated with unfavourable course of the disease. Post-stroke fatigue is, on the one hand, the result of organic brain lesions and, on the other hand, a person's emotional reaction to the clinical manifestations of stroke and its consequences. Affective and cognitive disorders are common comorbidities of fatigue after stroke. To correct asthenic manifestations, a holistic approach with pharmacological, physical, and psychological treatments is used. The main components in the pathogenesis of fatigue are hypoxia and energy imbalance, so it seems reasonable to include in the complex therapy of post-stroke fatigue the drug Cytochrome C, which is a key peptide of the mitochondrial respiratory chain. Considering the frequent combination with cognitive disorders of different modality, the use of bovine cerebral cortex polypeptides in patients with post-stroke fatigue is pathogenetically reasonable. Inclusion of drugs with a complex mechanism of action on hypoxia, oxidative stress, energy deficiency, and neuroplasticity processes in the therapeutic algorithm may increase the effectiveness of treatment.

Keywords: stroke; fatigue; post-stroke fatigue; therapy; peptide.

Contact: Andrey Yurievich Emelin; emelinand@rambler.ru

For reference: Emelin AYu, Lobzin VYu. Possibilities of combined use of peptides in the treatment of post-stroke asthenia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):117–124. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-117-124

Среди различных значимых медико-социальных проблем острые цереброваскулярные заболевания на протяжении многих лет сохраняют доминирующее положение. Это обусловлено высокой распространенностью острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК; около 450 тыс. случаев в год), значимыми показателями ле-

тальности, а также чрезвычайно высокой инвалидизацией. В среднем ежегодная заболеваемость инсультом в России составляет 2,5–3,5 случая на 1000 населения, смертность в остром периоде ОНМК достигает 35%, а в течение 5 лет после инсульта умирают 44% пациентов [1]. Помимо высокого уровня смертности, инсульт приводит к тяже-

лым инвалидирующим последствиям, включая физические, когнитивные, аффективные и поведенческие расстройства [2].

Инсульт является ведущей причиной инвалидизации населения, которая составляет 3,2 случая на 1000 населения. Почти треть пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в посторонней помощи для ухода за собой, 20% не могут самостоятельно ходить, и лишь 8% выживших пациентов могут вернуться к прежней работе [1].

Ранняя реабилитация после инсульта является важнейшим направлением в попытке предотвратить стойкую инвалидность и помочь пациентам достичь наилучшего уровня функционирования и качества жизни. Вероятность инвалидизации в первую очередь определяется тяжестью инсульта, выраженностью неврологических синдромов, объемом и качеством проведения реабилитационных мероприятий. Наибольший вклад, безусловно, вносят органические неврологические синдромы: двигательные, координаторные, сенсорные нарушения, речевые расстройства, расстройства когнитивных функций. При этом зачастую в тени «яркой» неврологической симптоматики остаются различные эмоциональные и поведенческие нарушения, наличие которых оказывает значимое влияние на общее состояние пациента, его вовлеченность и активность в проведении реабилитационных мероприятий. В связи с этим своевременное выявление и коррекция связанных с ОНМК нейропсихиатрических синдромов позволяют оптимизировать алгоритм медикаментозной поддержки и повысить эффективность реабилитации и качество жизни пациентов и их родственников.

Среди различных синдромов постинсультного периода важное значение имеет астеническое расстройство, наличие которого связано с ухудшением физического состояния пациентов, снижением активности и «самоэффективности» во время физической деятельности, ухудшением результатов реабилитационного лечения, снижением социального взаимодействия, качества жизни, нарушением повседневной функциональной деятельности, уменьшением выживаемости и увеличением смертности [3–5].

Определение постинсультной астении

Хотя не существует единого, общепринятого мнения относительно определения астенического расстройства, на практике его понимают как ощущение общей слабости и повышенной усталости (утомления), возникающей во время или после обычной деятельности, сопровождающейся чувством нехватки энергии для обеспечения этой деятельности, резким снижением работоспособности [6, 7]. Как правило, астения сопровождается большим количеством разнообразных неспецифических жалоб, неустойчивостью настроения, нарушением сна.

Подобные характеристики содержит и определение постинсультной астении, которая описывается как чувство раннего утомления, быстрой истощаемости, развивающееся во время физической или умственной деятельности, обычно не облегчаемое отдыхом, сочетающееся с недостатком энергии, повышенным ощущением физического или умственного напряжения даже без заметного усилия и нежеланием, даже отвращением к какой-либо деятельности [8]. Такое состояние приводит к трудностям поддержания даже рутинной активности.

Распространенность постинсультной астении

Постинсультная астения является одним из самых распространенных состояний, встречаясь, по разным данным, у 16–85% лиц, перенесших инсульт [4, 5, 9–12]. Такая широкая вариабельность объясняется многофакторными особенностями, лежащими в основе астении, разным временем оценки и методологическими различиями между исследованиями, учитывая, что астению трудно определить, охарактеризовать и измерить. В целом обобщенные данные крупного метаанализа, включившего 24 исследования ($n=3491$), в которых оценивалась тяжесть астении, свидетельствуют, что совокупная оценка вероятности возникновения постинсультной астении составляет около 50% [9].

Важное значение имеют временные соотношения. В одном исследовании показано, что астения встречалась у 59; 44; 38 и 40% пациентов с инсультом через 10 дней, 3 мес, 1 и 2 года соответственно после острого эпизода [13].

Что касается продолжительности астении после инсульта, то она может стать хронической и присутствовать через несколько лет после начала инсульта. По некоторым данным, через 2 года астенические проявления сохраняются у 40% пациентов [13]. Даже через 7 лет сохраняются астенические проявления, причем они значимо коррелируют с неудовлетворительными функциональными, неврологическими и когнитивными исходами, а также симптомами депрессии, тревогой, бессонницей, болью и низкой физической активностью [14]. Интересно, что при субъективной оценке пациентов 40% из них указывали астению как худший из симптомов после перенесенного инсульта [15].

С практической точки зрения важно отметить, что показана вероятность хронизации астении в зависимости от выраженности клинических проявлений в дебюте, что обуславливает актуальность раннего выявления и коррекции астенического синдрома [12].

Факторы риска и патогенез постинсультной астении

Постинсультная астения — это сложное многомерное двигательно-перцептивное, эмоциональное и когнитивное переживание у пациентов после перенесенного инсульта [16]. Несмотря на то что астения является одним из наиболее частых состояний после инсульта, относительно мало известно о закономерностях и механизмах ее возникновения.

Факторами, которые, как предполагается, способствуют развитию постинсультной астении, являются женский пол, пожилой возраст, одиночество, преморбидные особенности личности и преморбидный уровень усталости, выраженность физических и функциональных нарушений, наличие нарушений сна, болевого синдрома, депрессии, тревоги и когнитивных нарушений, хотя мнения исследователей неоднозначны [7, 17]. В некоторых исследованиях также показана роль сопутствующих сердечных и сердечно-сосудистых заболеваний [18].

Наибольший интерес с точки зрения прогнозирования развития астении после инсульта вызывает изучение взаимосвязи типа инсульта, его тяжести, локализации поражения [19]. В одном из исследований показана выраженная разница частоты развития астении между пациентами

с ишемическим инсультом и пациентами с геморрагическим инсультом (36% против 66%) [20]. Имеет значение так же повторный характер инсульта [5].

Связь с выраженностью и характером неврологических синдромов (уровень сознания, нарушения полей зрения, прозопарез, дизартрия) показана лишь в отдельных исследованиях и не подтверждается другими мнениями [12]. Тем не менее астения чаще развивается вследствие инсульта с развитием стойкого неврологического дефицита и значительно реже — после транзиторной ишемической атаки [21].

В ряде исследований показано, что поражения ствола мозга, таламуса, внутренней капсулы, *corona radiata*, наличие изменений белого вещества связаны с развитием астении [22–24]. Однако другие исследования не установили определяющей роли локализации поражения в развитии астении [5, 10, 11, 13, 15]. В исследовании с использованием воксельного картирования поражения установлено, что поражения правого таламуса увеличивают риск появления симптомов усталости через 6 мес после инсульта [25].

Несмотря на отдельные публикации о наличии связи между типом инсульта, тяжестью неврологических проявлений и локализацией поражения, по мнению большинства экспертов, убедительных данных пока не получено.

По сути, постинсультная астения является, с одной стороны, результатом органического поражения мозга, а с другой — ответной эмоциональной реакцией человека на клинические проявления инсульта и его последствия. Возможно, что биологические факторы способствуют ранней астении, тогда как психосоциальные и поведенческие факторы действуют как предрасполагающие и сохраняющие факторы для астении в позднем периоде инсульта [26].

Общими, наиболее значимыми звеньями патогенеза астении являются гипоксия и энергетический дисбаланс. Дефицит энергии, сопровождающий любой вид гипоксии, в том числе на фоне острой и хронической цереброваскулярной патологии, приводит к однотипным метаболическим и структурным изменениям в органах и системах организма. При этом в условиях недостатка кислорода возрастает роль процессов анаэробного гликолиза в качестве основного пути энергообеспечения клетки [27].

В условиях энергетического дисбаланса нарушаются белковый обмен, нормальный метаболический цикл, концентрация аммиака в крови, что также способствует прогрессированию астенического синдрома [28]. В конечном итоге нарушаются функции лимбико-ретикулярной системы и восходящей ретикулярной активирующей системы, ответственной за «энергетическое управление» организмом, что представляет собой основной патогенетический механизм астении [27]. Астенические проявления, по сути, являются сигналом о перегрузке ретикулярной формации и неэффективном управлении энергетическими ресурсами, информирующим индивидуума о необходимости временного прекращения умственной или физической деятельности [29, 30].

Клинические проявления

Клиническая картина астении не имеет патогномичных признаков и характеризуется большим количеством разнообразных жалоб, наиболее частыми из которых явля-

ются повышенная утомляемость, быстрая истощаемость, снижение работоспособности, мышечная слабость, эмоциональная неустойчивость, тревожность, снижение настроения, повышенная раздражительность, возбудимость, непереносимость громких звуков, яркого света, нарушение сна в виде дневной сонливости, бессонницы, нарушение внимания, рассеянность, снижение памяти [10]. Часто регистрируются головная боль различного характера, мышечно-скелетная боль, несистемные головокружения, изменение аппетита, снижение массы тела, вегетативные расстройства (сердцебиение, потливость, гиперемия и т. д.). Обязательными признаками являются снижение способности к длительному умственному и физическому напряжению и постоянное ощущение усталости.

При астении ощущение слабости и утомляемости не связано с нагрузкой или недосыпанием, может наблюдаться в покое и не исчезает после отдыха. В результате у пациента развивается побуждение к прекращению любой активности с целью сохранения энергии, что является универсальным психофизиологическим механизмом сохранения жизнеспособности организма в случае любой угрожающей ситуации [28].

Традиционно выделяют гиперстеническую и гипостеническую формы астенического синдрома. Гиперстеническая астения характеризуется повышенной возбудимостью, эмоциональной лабильностью, чувством внутреннего напряжения и бессонницей. Для гипостенической формы характерны сонливость, выраженная слабость, апатичность.

Также предлагается выделять психическую (умственную) и психологическую астению. Психическая астения возникает при выполнении задач, требующих когнитивных усилий, тогда как психологическая астения связана с отсутствием интереса или плохой мотивацией [29]. Эти подтипы усталости не исключают друг друга; если усталость от физической нагрузки более распространена у пациентов с инсультом, умственная или психологическая усталость более распространена у пациентов с другими неврологическими заболеваниями [30].

Общие клинические признаки астении, безусловно, присутствуют и при постинсультной астении, хотя имеются и некоторые отличия. При постинсультной астении чаще встречаются проблемы, связанные с самоконтролем и эмоциональной нестабильностью, снижением умственных способностей и ощутимым снижением энергии, необходимой для когнитивной и физической деятельности [10].

Постинсультная астения, как правило, присутствует даже без какой-либо специфической нагрузки, также она характеризуется ухудшением физического состояния, неактивностью, нарушениями сна, частым сочетанием с депрессией, болевыми синдромами, апатией, когнитивными нарушениями [31]. В целом присутствуют мультимодальные нарушения физической, психической и психологической деятельности.

Во многих исследованиях показана тесная взаимосвязь между депрессией и постинсультной астенией [5, 11]. Наличие астении является одним из критериев депрессии, что затрудняет их разграничение как самостоятельных состояний [29]. Через 3 мес после перенесенного инсульта выраженность астенических проявлений была значительно выше среди пациентов с легким депрессивным расстрой-

ством по сравнению с теми, у кого не было никакого депрессивного расстройства [32].

Еще одним очень частым коморбидным состоянием являются когнитивные нарушения. По данным систематического обзора в четырех исследованиях и включенных одиннадцати, установлена значительная взаимосвязь между постинсультной астенией и такими когнитивными функциями, как память, внимание, скорость протекания психических процессов [33].

При этом в различных исследованиях взаимосвязь астении и когнитивных нарушений оценивались в период от 2 мес до 6,1 года после инсульта [34, 35]. Кроме того, у пациентов с астеническими проявлениями, сохранявшимися через 3 мес после инсульта, наблюдались значительные нарушения памяти и скорости обработки информации через 3 и 6 мес после инсульта по сравнению с пациентами, перенесшими инсульт, но без признаков астении [34]. Однако взаимосвязь между когнитивными способностями и утомляемостью во время острой и ранней подострой фазы инсульта остается неясной, и, по мнению ряда авторов, объективная оценка взаимосвязи возможна только начиная с подострой стадии [36].

Диагностика постинсультной астении

Наибольшую сложность представляет задача объективизации астенических проявлений. Логично, что инсульт, как тяжелая патология, сопровождается определенным ухудшением физической активности; важно понять, насколько обратимой она является. Предложено выделять астению как объективный синдром, когда наблюдается и определенным образом измеряется снижение продуктивности умственной и/или физической деятельности при повторных заданиях, и как субъективное чувство раннего истощения, усталости и нежелания, даже отвращения к усилию [29].

Как следствие отсутствуют четкие критерии диагностики, многие из которых основаны только на клинических симптомах и являются частью соматических или психических заболеваний и, как правило, включают два основных признака: психическую истощаемость при минимальных умственных нагрузках и постоянное ощущение усталости, общей слабости, усиливающихся при физических нагрузках.

Специально для измерения астении после инсульта не разработано никаких шкал. Диагностика постинсультной астении основана на комплексной оценке жалоб, клинико-anamnestических данных и проведении дифференциальной диагностики с целью исключения других объективных причин ухудшения состояния [37]. Наряду с учетом жалоб, клинической картины и данных объективного осмотра в практической медицине чаще всего используются субъективные шкалы: субъективная шкала оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) и шкала оценки градации тяжести усталости (Fatigue Severity Scale, FSS) [38].

Лечение постинсультной астении

Единых рекомендаций по лечению пациентов с постинсультной астенией в настоящее время не разработано. Чаще всего астения лечится не как самостоятельное заболевание, а как симптомокомплекс, где симптоматическая

терапия может уменьшить выраженность одних симптомов и совсем не повлиять на другие [39].

Для коррекции астенических проявлений используется комплексный подход с использованием фармакологических, физических и психологических методов лечения. Необходим мультидисциплинарный подход, нацеленный как на физические, так и на психические и когнитивные аспекты астении [40].

В основе профилактики развития постинсультной астении лежит своевременное выполнение лечебных и реабилитационных мероприятий в остром периоде инсульта.

Важным компонентом является организация правильного режима труда и отдыха пациента (нормированный рабочий день, возможность нормального сна, борьба с гипоксией и гиподинамией, отказ от вредных привычек), соблюдение диеты с увеличением удельного веса продуктов — источников протеинов, богатых витаминами группы В и триптофаном [41, 42].

Для лечения постинсультной астении предложены поэтапные, индивидуально подобранные программы физической активности, что позволяет улучшить как физические, так и функциональные результаты и тем самым снизить астенические симптомы. Учитывая, что многие пациенты, перенесшие инсульт, испытывают объективные трудности при выполнении физических заданий, для них рекомендованы ступенчатые программы физической активности, чтобы помочь им постепенно увеличивать физическую силу, не усугубляя неприятные симптомы. Дополнительное включение в лечебный алгоритм лечебной гимнастики, массажа, плавания, психотерапевтических методик у пациентов с хроническим астеническим синдромом повышало эффективность лечения [43].

Для преодоления психологических проблем предложены стратегии когнитивной компенсации, которые позволяют обойти ограниченные энергетические ресурсы, доступные пациентам, страдающим от постинсультной астении. Эти компенсационные стратегии требуют улучшенного планирования и разнообразия действий, чтобы способствовать более регулярному режиму деятельности и отдыха [44]. Предлагаемые методы лечения учитывают когнитивный дефицит и, следовательно, могут способствовать поведенческим изменениям, необходимым для применения стратегий компенсации.

Медикаментозная терапия астенических расстройств остается важной и сложной медицинской проблемой, однако многие препараты, широко назначаемые в повседневной практике, не имеют достаточной доказательной базы. Используется широкий круг препаратов, включая витамины, общеукрепляющие средства, антиоксиданты, адаптогены, иммуностимулирующие, сосудистые препараты, ноотропы, нейротропекторы [45–49].

С симптоматической целью применяются анальгетики, снотворные, антидепрессанты [50]. Лечение боли может помочь пациентам, поскольку позволяет выполнять упражнения и улучшает настроение, связанное с болью. При астении с явлениями пониженного фона настроения, апатии, ангедонии, физической утомляемостью (астенодепрессивный синдром) рассматривается назначение стимулирующих антидепрессантов (имипрамин, клонипрамин, флуоксетин), хотя эффективность их именно в контексте терапии астении вызывает сомнения [50].

В случае астении с повышенной тревожностью, паническими проявлениями возможно применение антидепрессантов с седативным действием (миансерин, мirtазапин, флувоксамин, амитриптилин) [28].

Фармакологическое лечение предполагает назначение эффективного препарата с хорошей переносимостью и высоким профилем безопасности. Пациент с постинсультной астенией — это, как правило, пациент пожилого возраста с коморбидной патологией, в связи с этим с целью избегания полипрагмазии и в то же время получения максимальной эффективности необходимо использовать препараты с мультимодальным механизмом действия, сочетающие антиоксидантный, энергосберегающий, противоастенический и ноотропный эффекты [37].

С учетом особенностей патогенеза постинсультной астении адекватная терапия подразумевает прежде всего воздействие на процессы гипоксии и гипозергоза с повышенной истощаемостью психических функций [41].

Для достижения этих целей целесообразным представляется включение в комплексную терапию постинсультной астении препарата Цитохром С, который является ключевым пептидом дыхательной цепи митохондрий и без которого невозможны процессы тканевого дыхания, выработки аденозинтрифосфата и поддержания энергобаланса. Цитохром С синтезируется из сердец крупного рогатого скота и является препаратом естественного происхождения [51].

Цитохром С, по сути, представляет собой универсальный внутриклеточный антигипоксикант и антиоксидант, сочетающий в себе возможности как донатора электронов, так и окислителя, а также является базисной субстанцией, ответственной за энергетический баланс клетки. В результате ускоряются эндогенные окислительно-восстановительные реакции и обменные процессы в тканях, улучшается утилизация кислорода и снижается гипоксия тканей при различных патологических состояниях [52]. В экспериментальных исследованиях доказано, что экзогенный Цитохром С при гипоксическом повреждении мембран клеток и митохондрий способен проникать через них и встраиваться в дыхательную цепь, способствуя восстановлению энергопродуцирующего окислительного фосфорилирования [53, 54]. Тем самым препарат Цитохром С повышает степень адаптации нейронов к повреждению, увеличивает их жизнеспособность в неблагоприятных условиях, обеспечивая лучшее восстановление кровотока в пораженном эндотелии, и, как следствие, корригирует митохондриальную дисфункцию [41].

На настоящий момент выполнено значительное количество международных фундаментальных и клинических исследований, в которых было продемонстрировано антигипоксическое и антиоксидантное действие препарата Цитохром С при различной патологии, в том числе при церебральной ишемии.

На модели экспериментальной ишемии у лабораторных животных при сравнительной оценке нейропротективных и прокогнитивных свойств Цитохрома С и этилметилгидроксипиридина сукцината установлено, что Цитохром С улучшал неврологический статус при ишемии головного мозга и общее клиническое состояние животных, причем эффект не был дозозависимым. Также Цитохром С способствовал существенному снижению уровня ключевого маркера церебральной ишемии и гибели белка S100b, обеспечи-

вал снижение индекса апоптоза в 3 раза и увеличение индекса пролиферации в 2 раза [54].

В клинической практике также было проведено исследование применения препарата Цитохром С у пациентов с острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения. На фоне терапии данным препаратом при ишемическом инсульте наблюдался выраженный регресс двигательных и чувствительных нарушений, при хронических нарушениях мозгового кровообращения — улучшение настроения, уменьшение головной боли и координаторных нарушений, улучшение субъективного состояния, наступавшее уже на 3–4-е сутки применения препарата [52]. Ряд авторов рассматривают возможность использования препарата Цитохром С как вспомогательного средства при кардиоэмболическом инсульте (4–8 мл 0,25% лиофилизата внутримышечно или на 200 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно) [55].

Учитывая многомерный характер клинических проявлений астенического синдрома у пациентов с инсультом, частое сочетание с когнитивными нарушениями различной модальности, патогенетически обоснованным является применение у пациентов с постинсультной астенией полипептидов коры головного мозга — препарата Ренобрейн®, который обладает полимодальным действием: ноотропным, нейропротективным, антиоксидантным, тканеспецифическим, в том числе принимая участие в стимуляции нейропластичности.

На сегодняшний день путем многочисленных экспериментальных и клинических исследований доказаны следующие эффекты препарата: 1) улучшение когнитивных функций (процессов обучения и памяти, концентрации внимания), устойчивости при различных стрессовых воздействиях; 2) защита нейронов от поражения различными эндогенными нейротоксическими факторами (глутамат, ионы кальция, свободные радикалы), уменьшение токсических эффектов психотропных веществ; 3) ингибирование перекисного окисления липидов в нейронах, повышение выживаемости нейронов в условиях оксидативного стресса и гипоксии; 4) активация метаболизма нейронов центральной и периферической нервной системы, репаративных процессов, улучшение общего тонуса нервной системы [50].

Использование полипептидов коры головного мозга скота при лечении хронической астении привело к улучшению состояния у 77% пациентов [56]. Лечение полипептидами коры головного мозга скота сопровождается улучшением мнестических функций, повышением активности и внимания при выполнении нейропсихологических тестов, уменьшением речевых нарушений, повышением способности к самоконтролю и самокоррекции речи, уменьшением двигательных нарушений, что подтверждается количественной характеристикой тяжести состояния больных в виде изменения суммарного балла по шкалам NIHSS, модифицированной шкале Рэнкина, индекса мобильности Ривермид [57]. Применение полипептидов коры головного мозга скота у больных в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта средней тяжести показало восстановление нарушенных моторных и когнитивных функций, а также повседневной активности [58–60].

Заключение

Несмотря на важное влияние, которое оказывает наличие астении на повседневную активность и качество жизни пациентов, перенесших инсульт, часто данной проблеме не уделяется должного внимания. Между тем своевременное выявление и коррекция постинсультной астении значимо влияют на результаты лечебных и реабилитационных мероприятий. Выбор направлений медикаментозной коррекции астенического синдрома часто является эмпирическим, не учитывающим особенности патогенеза. Включение в лечебный алгоритм препаратов, обладающих комплексным механизмом действия на процессы гипоксии, оксидантного стресса, энергодифицита, нейропла-

стичности, может способствовать повышению эффективности лечения. Предлагаемая комбинация пептидных препаратов Цитохром С и Ренобрейн® (полипептиды коры головного мозга скота) позволяет суммировать лечебные эффекты неселективных цитопротекторов с выраженными антигипоксическими свойствами и нейропротекторов, воздействующих на нейропластичность и нейротрофику, и, соответственно, добиться более значимого клинического результата [52]. С учетом полученных данных о перспективности и эффективности данного направления, разработка оптимальных схем комбинированной терапии пептидами у пациентов с постинсультной астенией представляется весьма актуальной.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. Москва; 2021. [*Ishemicheskii insul't i tranzitornaya ishemicheskaya ataka u vzroslykh. Klinicheskiye rekomendatsii* [Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Clinical recommendations]. Moscow; 2021 (In Russ.)].
- Ferro JM, Caeiro L, Figueira ML. Neuropsychiatric sequelae of stroke. *Nat Rev Neurol*. 2016 May;12(5):269-80. doi: 10.1038/nrneurol.2016.46. Epub 2016 Apr 11.
- Oyake K, Otaka Y, Matsuura D, et al. Poststroke Fatigue at Admission is Associated With Independence Levels of Activities of Daily Living at Discharge From Subacute Rehabilitation Wards. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021 May;102(5):849-55. doi: 10.1016/j.apmr.2020.10.117. Epub 2020 Nov 5.
- Nadarajah M, Goh HT. Post-stroke fatigue: a review on prevalence, correlates, measurement, and management. *Top Stroke Rehabil*. 2015 Jun;22(3):208-20. doi: 10.1179/1074935714Z.0000000015. Epub 2015 Mar 17.
- Glader EL, Stegmayr B, Asplund K. Poststroke fatigue: a 2-year follow-up study of stroke patients in Sweden. *Stroke*. 2002 May;33(5):1327-33. doi: 10.1161/01.str.0000014248.28711.d6
- Чутко ЛС, Сурушкина СЮ. Астенические расстройства. История и современность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):131-6. doi: 10.17116/jnevro2020120061131 [Chutko LS, Surushkina SYu. Asthenic disorders. History and modernity. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(6):131-6. doi: 10.17116/jnevro2020120061131 (In Russ.)].
- Aarnes R, Stubberud J, Lerdal A. A literature review of factors associated with fatigue after stroke and a proposal for a framework for clinical utility. *Neuropsychol Rehabil*. 2020 Sep;30(8):1449-76. doi: 10.1080/09602011.2019.1589530. Epub 2019 Mar 24.
- Staub F, Bogousslavsky J. Fatigue after stroke: a major but neglected issue. *Cerebrovasc Dis*. 2001 Aug;12(2):75-81. doi: 10.1159/000047685
- Cumming TB, Packer M, Kramer SF, English C. The prevalence of fatigue after stroke: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2016 Dec;11(9):968-77. doi: 10.1177/1747493016669861. Epub 2016 Oct 4.
- Carlsson GE, Möller A, Blomstrand C. Consequences of mild stroke in persons <75 years — a 1-year follow-up. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16(4):383-8. doi: 10.1159/000072561
- Schepers VP, Visser-Meily AM, Ketelaar M, Lindeman E. Poststroke fatigue: course and its relation to personal and stroke-related factors. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006 Feb;87(2):184-8. doi: 10.1016/j.apmr.2005.10.005
- Lerdal A, Bakken LN, Kouwenhoven SE, et al. Poststroke fatigue — a review. *J Pain Symptom Manage*. 2009 Dec;38(6):928-49. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.04.028
- Christensen D, Johnsen SP, Watt T, et al. Dimensions of post-stroke fatigue: a two-year follow-up study. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26(2):134-41. doi: 10.1159/000139660. Epub 2008 Jun 17.
- Pedersen A, Almkvist E, Holmegaard L, et al. Fatigue 7-years post-stroke: Predictors and correlated features. *Acta Neurol Scand*. 2022 Sep;146(3):295-303. doi: 10.1111/ane.13665. Epub 2022 Jul 5.
- Ingles JL, Eskes GA, Phillips SJ. Fatigue after stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999 Feb;80(2):173-8. doi: 10.1016/s0003-9993(99)90116-8
- Acciarresi M, Bogousslavsky J, Paciaroni M. Post-stroke fatigue: epidemiology, clinical characteristics and treatment. *Eur Neurol*. 2014;72(5-6):255-61. doi: 10.1159/000363763. Epub 2014 Sep 24.
- Zhang S, Cheng S, Zhang Z, et al. Related risk factors associated with post-stroke fatigue: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2021 Apr;42(4):1463-71. doi: 10.1007/s10072-020-04633-w. Epub 2020 Aug 19.
- Mahon S, Theadom A, Barker-Collo S, et al. The Contribution of Vascular Risk Factors in Prevalence of Fatigue Four Years Following Stroke: Results from a Population-Based Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Aug;27(8):2192-9. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.03.020. Epub 2018 Apr 30.
- De Doncker W, Dantzer R, Ormstad H, Kuppuswamy A. Mechanisms of poststroke fatigue. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Mar;89(3):287-93. doi: 10.1136/jnnp-2017-316007. Epub 2017 Sep 22.
- Alghamdi I, Ariti C, Williams A, et al. Prevalence of fatigue after stroke: A systematic review and meta-analysis. *Eur Stroke J*. 2021 Dec;6(4):319-32. doi: 10.1177/23969873211047681. Epub 2021 Oct 7. Erratum in: *Eur Stroke J*. 2023 Mar;8(1):405.
- Winward C, Sackley C, Metha Z, Rothwell PM. A population-based study of the prevalence of fatigue after transient ischemic attack and minor stroke. *Stroke*. 2009 Mar;40(3):757-61. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.527101. Epub 2009 Jan 8.
- Visser MM, Marechal B, Goodin P, et al. Predicting Modafinil-Treatment Response in Poststroke Fatigue Using Brain Morphometry and Functional Connectivity. *Stroke*. 2019 Mar;50(3):602-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023813
- Tang WK, Chen YK, Liang HJ, et al. Subcortical white matter infarcts predict 1-year outcome of fatigue in stroke. *BMC Neurol*. 2014 Dec 12;14:234. doi: 10.1186/s12883-014-0234-8
- Wei C, Zhang F, Chen L, et al. Factors associated with post-stroke depression and fatigue: lesion location and coping styles. *J Neurol*. 2016 Feb;263(2):269-76. doi: 10.1007/s00415-015-7958-2. Epub 2015 Nov 14.
- Wang J, Gu M, Xiao L, et al. Association of Lesion Location and Fatigue Symptoms After Ischemic Stroke: A VLSM Study. *Front Aging Neurosci*. 2022 Jun 29;14:902604. doi: 10.3389/fnagi.2022.902604

26. Wu S, Mead G, Macleod M, Chalder T. Model of understanding fatigue after stroke. *Stroke*. 2015 Mar;46(3):893-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006647. Epub 2015 Feb 3.
27. Путилина МВ. Астенические расстройства в общемедицинской практике. Алгоритмы диагностики и терапии. *Нервные болезни*. 2013;(4):26-33. [Putilina MV. Asthenic disorders in general medical practice. Algorithms for diagnosis and therapy. *Nervnyye bolezni*. 2013;(4):26-33 (In Russ.)].
28. Соколова ЛП, Старых ЕВ. Астенический синдром в общетерапевтической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(4):44-51 doi: 10.17116/jnevro202212204144. [Sokolova LP, Starykh EV. Asthenic syndrome in general therapeutic practice. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(4):44-51. doi: 10.17116/jnevro202212204144 (In Russ.)].
29. Staub F, Bogousslavsky J. Post-stroke depression or fatigue. *Eur Neurol*. 2001;45:3-5.
30. Annoni JM, Staub F, Bogousslavsky J, Brioschi A. Frequency, characterisation and therapies of fatigue after stroke. *Neurol Sci*. 2008 Sep;29 Suppl 2:S244-6. doi: 10.1007/s10072-008-0951-0
31. Douven E, Köhler S, Schievink SHJ, et al. Temporal Associations between Fatigue, Depression, and Apathy after Stroke: Results of the Cognition and Affect after Stroke, a Prospective Evaluation of Risks Study. *Cerebrovasc Dis*. 2017;44(5-6):330-7. doi: 10.1159/000481577. Epub 2017 Oct 26.
32. Spalletta G, Ripa A, Caltagirone C. Symptom profile of DSM-IV major and minor depressive disorders in first-ever stroke patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005 Feb;13(2):108-15. doi: 10.1176/appi.ajgp.13.2.108
33. Lagogianni C, Thomas S, Lincoln N. Examining the relationship between fatigue and cognition after stroke: A systematic review. *Neuropsychol Rehabil*. 2018 Jan;28(1):57-116. doi: 10.1080/09602011.2015.1127820. Epub 2016 Jan 20.
34. Pihlaja R, Iimonen J, Mustanoja S, et al. Post-stroke fatigue is associated with impaired processing speed and memory functions in first-ever stroke patients. *J Psychosom Res*. 2014 Nov;77(5):380-4. doi: 10.1016/j.jpsychores.2014.08.011. Epub 2014 Aug 30.
35. Graber M, Garnier L, Duloquin G, et al. Association Between Fatigue and Cognitive Impairment at 6 Months in Patients With Ischemic Stroke Treated With Acute Revascularization Therapy. *Front Neurol*. 2019 Aug 28;10:931. doi: 10.3389/fneur.2019.00931
36. Holmberg J, Jondell B, Abzhandadze T, Sunnerhagen KS. Very Early Cognitive Screening and Self-Reported Feeling of Fatigue Three Months After Stroke. *Front Hum Neurosci*. 2021 Nov 11;15:742105. doi: 10.3389/fnhum.2021.742105
37. Эбзеева ЕЮ, Остроумова ОД, Кроткова ИФ и др. Астенический синдром в амбулаторной практике (клинические наблюдения). *РМЖ*. 2023;(5):43-8. [Ebzeeva EYu, Ostroumova OD, Krotkova IF, et al. Asthenic syndrome in outpatient practice (clinical cases). *RMJ*. 2023;(5):43-8 (In Russ.)].
38. Mead G, Lynch J, Greig C, et al. Evaluation of fatigue scales in stroke patients. *Stroke*. 2007 Jul;38(7):2090-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.478941. Epub 2007 May 24.
39. Аведисова АС. Терапия астенических состояний. *Фармацевтический вестник*. 2003;33(312):15-6. [Avedisova AC. Therapy of asthenic conditions. *Farmatsevticheskiy vestnik*. 2003;33(312):15-6 (In Russ.)].
40. Mead G, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke: physical fitness, exercise, and fatigue. *Stroke Res Treat*. 2012;2012:632531. doi: 10.1155/2012/632531. Epub 2012 Mar 14.
41. Путилина МВ. Опыт применения препарата Цитохром С у пациента с постковидной астенией. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(23):28-32. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-23-28-32 [Putilina MV. Experience with the use of Cytochrome C in a patient with postcovid asthenia. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(23):28-32. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-23-28-32 (In Russ.)].
42. Белопасова АВ, Кадыков АС. Астенические состояния у больных цереброваскулярными заболеваниями. Возможности коррекции. *Фарматека*. 2014;(7):57-61. [Belopasova AV, Kadykov AS. Asthenic conditions in patients with cerebrovascular diseases. Potentials for their correction. *Farmateka*. 2014;(7):57-61 (In Russ.)].
43. Moss-Morris R, Sharon C, Tobin R, Baldi JC. A randomized controlled graded exercise trial for chronic fatigue syndrome: outcomes and mechanisms of change. *J Health Psychol*. 2005 Mar;10(2):245-59. doi: 10.1177/1359105305049774
44. Park JY, Chun MH, Kang SH, et al. Functional outcome in poststroke patients with or without fatigue. *Am J Phys Med Rehabil*. 2009 Jul;88(7):554-8. doi: 10.1097/PHM.0b013e3181a0dae0
45. Шварцман ГИ, Скоромец АА, Живолупов СА и др. Терапия умеренных когнитивных нарушений и астении у пациентов с цереброваскулярной патологией: результаты многоцентровой открытой проспективной наблюдательной программы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(8):88-94. doi: 10.17116/jnevro202212208188 [Shvartsman GI, Skoromets AA, Zhivolupov SA, et al. Therapy of moderate cognitive impairment and asthenia in patients with cerebrovascular pathology: results of a prospective observational study. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(8):88-94. doi: 10.17116/jnevro202212208188 (In Russ.)].
46. Бойко АН, Лебедева АВ, Шукин ИА и др. Эмоциональные расстройства и качество жизни у пациентов с постинсультной астенией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(11):27-33. [Boiko AN, Lebedeva AV, Shchukin IA, et al. Emotional disorders and quality of life in patients with post stroke asthenia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(11):27-33 (In Russ.)].
47. Боголепова АН. Постинсультные когнитивные и астенические нарушения. *Фармакология и фармакотерапия*. 2021;(2):26-8. [Bogolepova AN. Post-stroke cognitive and asthenic impairments. *Farmakologiya i farmakoterapiya*. 2021;(2):26-8 (In Russ.)].
48. Тынтерова АМ, Белоусова ЯД, Резник ЭЯ. Клинические проявления и метаболическая терапия астенического синдрома в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(3-2):1-7. doi: 10.17116/jnevro20231230321 [Tynterova AM, Belousova YaD, Reznik EYa. Clinical characteristics and metabolic therapy of fatigue in the acute and early recovery periods of ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(3-2):1-7. doi: 10.17116/jnevro20231230321 (In Russ.)].
49. Davies DP, Rodgers H, Walshaw D, et al. Snoring, daytime sleepiness and stroke: a case-control study of first-ever stroke. *J Sleep Res*. 2003 Dec;12(4):313-8. doi: 10.1046/j.0962-1105.2003.00371.x
50. Choi-Kwon S, Choi J, Kwon SU, et al. Fluoxetine is not effective in the treatment of post-stroke fatigue: a double-blind, placebo-controlled study. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(2-3):103-8. doi: 10.1159/000097045. Epub 2006 Nov 15.
51. Горошко ОА, Кулес ВГ, Прокофьев АБ и др. Клинико-фармакологические аспекты применения антиоксидантных лекарственных средств. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;(4-5):905-12. [Goroshko OA, Kules VG, Prokofev AB, et al. Clinical and pharmacological aspects of the use of antioxidant drugs. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2016;(4-5):905-12 (In Russ.)].
52. Шукин ИА, Журавлева МВ, Путилина МВ. Коморбидный пациент на приеме у невролога. Вопросы и решения. *РМЖ*. 2023;(3):49-56. [Shchukin IA, Zhuravleva MV, Putilina MV. Comorbid patient at a neurologist's office. Questions and solutions. *RMJ*. 2023;(3):49-56 (In Russ.)].
53. Шукин ИА. Возможности коррекции церебральной ишемии с помощью ключевого метаболита дыхательной цепи митохондрий – цитохрома С. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(26):14-22. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-26-14-22

[Shchukin IA. Possibilities of correction of cerebral ischemia with the help of a key metabolite of the mitochondrial respiratory chain Cytochrome C. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(26):14-22. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-26-14-22 (In Russ.)].

54. Отчет о научно-исследовательской работе к договору № 0108-ДФ/2018 от 15 октября 2018 г. Изучение специфической фармакологической активности лекарственного препарата цитохром С, лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 10 мг, на модели ишемического инсульта у крыс. Кашкин ВА. 2019.

[Research report to agreement No. 0108-DF/2018 dated October 15, 2018. Study of the specific pharmacological activity of the drug cytochrome C, lyophilisate for the preparation of a solution for intravenous and intramuscular administration, 10 mg, on a model of ischemic stroke in rats. Kashkin VA. 2019 (In Russ.)].

55. Куташов ВА, Скороходов АП, Хаханова ОН. К вопросу лечения кардиоэмболических инсультов в острый период. *Центральный научный вестник*. 2016;1(14):33-40. [Kutashov VA, Skorokhodov AP, Khakhanova ON. To the question of the treatment of cardioem-

bolic stroke in the acute phase. *Tsentral'nyy nauchnyy vestnik*. 2016;1(14):33-40 (In Russ.)].

56. Цыган ВН. Синдром хронической усталости и его коррекция Кортексином. *РМЖ*. 2010;16:1004.

[Tsygan VN. Chronic fatigue syndrome and its correction with Cortexin. *RMJ*. 2010;16:1004 (In Russ.)].

57. Куренкова НА, Филатова МС, Попов ДВ и др. Эффективность Кортексина при ранней реабилитации больных с ишемическим инсультом. *РМЖ*. 2014;(10):748.

[Kurenkova NA, Filatova MS, Popov DV, et al. Efficacy of Cortexin in early rehabilitation of patients with ischemic stroke. *RMJ*. 2014;(10):748 (In Russ.)].

58. Нургужаев ЕС, Митрохин ДА, Избасарова АШ и др. Применение кортексина у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта средней тяжести. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;(7):66-9.

[Nurguzhayev ES, Mitrokhin DA, Izbasarova ASH et al. Use of cortexin in the early rehabilitation period of ischemic stroke of moderate severity. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2009;(7):66-9 (In Russ.)].

59. Стаховская ЛВ, Мешкова КС, Дадашева МН и др. Многоцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо контролируемое исследование безопасности и эффективности кортексина в остром и раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2012;1(37):238-44.

[Stakhovskaya LV, Meshkova KS, Dadasheva MN, et al. Multicenter randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled study of the safety and effectiveness of Cortexin in the acute and early recovery period of hemispheric ischemic stroke. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii*. 2012;1(37):238-44 (In Russ.)].

60. Скоромец АА, Стаховская ЛВ, Белкин АА и др. Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;108(S22):32-8.

[Skoromets AA, Stakhovskaya LV, Belkin AA, et al. New possibilities of neuroprotection in the treatment of ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2008;108(S22):32-8 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.07.2023/29.09.2023/02.10.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Самсон-Мед». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Samson-Med. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Емелин А.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5801-1480>

Лобзин В.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-3109-8795>