

## РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ III ФАЗЫ: МНОГОЦЕНТРОВОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ В ПАРАЛЛЕЛЬНЫХ ГРУППАХ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДИРЕКОРД У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

И.А. Помыткин<sup>1\*</sup>, В.В. Писарев<sup>2</sup>, М.Е. Меркулов<sup>2</sup>, Л.В. Лукиных<sup>3</sup>,  
М.В. Моржухина<sup>4</sup>, Н.Н. Каркищенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»  
143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, 1

<sup>2</sup> ООО «Научно-производственный центр Пробиотек»  
119992, Российская Федерация, Москва, мкр. Ленинские горы, 1, стр. 75В

<sup>3</sup> ГБУЗ Ленинградской области «Всеволожская клиническая межрайонная больница»  
188643, Российская Федерация, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, Всеволожск, Колтушское ш., 20

<sup>4</sup> ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 2»  
150030, Российская Федерация, Ярославская обл., Ярославль, Суздальское ш., 39

Дирекорд — оригинальный препарат, содержащий действующее вещество дихолинсукцинат, улучшающее чувствительность инсулиновых рецепторов в нейронах к инсулину. Целью работы была оценка эффективности и безопасности препарата у пациентов с ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде. 160 пациентов после первого ишемического инсульта в каротидной системе, подтвержденного компьютерной или магнитно-резонансной томографией, с давностью инсульта от 3 недель до 2 мес., средний возраст  $63,2 \pm 8,4$  года, рандомизировали в две терапевтические группы. В первой группе ( $n=80$ ) пациентам вводили внутримышечно Дирекорд в дозе 600 мг/сут, а во второй ( $n=80$ ) — плацебо в течение двух недель. Ответом на терапию считалось улучшение неврологического статуса, функционального состояния и когнитивных функций пациентов: как минимум двукратное снижение общего счета по шкале NIHSS, общий счет по шкале Бартел  $\geq 95$ , общий счет по шкале MoCA  $\geq 26$ . Анализ первичной конечной точки исследования с помощью точного критерия Фишера показал, что Дирекорд статистически значимо превосходит плацебо ( $p=0,017$ ) по числу пациентов, ответивших на терапию, — 23,7 и 8,7% пациентов в группах соответственно. Анализ вторичных точек исследования выявил статистически значимое превосходство исследуемого препарата перед плацебо в снижении неврологического дефицита по шкале NIHSS ( $p=0,004$ ), снижении показателей нарушения жизнедеятельности по шкале Рэнкина ( $p=0,0357$ ), а также по шкалам общего клинического впечатления CGI-I ( $p<0,001$ ) и PGI-I ( $p<0,001$ ). Дирекорд имеет хороший профиль безопасности — статистически значимых различий с плацебо не было выявлено ни по одному из показателей безопасности, включая число нежелательных явлений, показатели жизнедеятельности, лабораторные показатели и ЭКГ. В целом Дирекорд статистически значимо превосходит плацебо по эффективности в качестве средства для восстановления функций и повседневной активности после перенесенного ишемического инсульта.

**Ключевые слова:** Дирекорд, дихолинсукцинат, нейрональный инсулин-сенситайзер, клиническое исследование III фазы, ишемический инсульт, ранний восстановительный период

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** ООО «Эллара», 601122, Российская Федерация, Владимирская обл., Петушинский р-н, г. Покров, ул. Франца Штольверка, 20.

**Для цитирования:** Помыткин И.А., Писарев В.В., Меркулов М.Е., Лукиных Л.В., Моржухина М.В., Каркищенко Н.Н. Результаты клинического исследования III фазы: многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое в параллельных группах исследование эффективности и безопасности лекарственного препарата Дирекорд у пациентов с ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде. *Биомедицина*. 2023;19(4):81–93. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-19-4-81-93>

Поступила 20.08.2023

Принята после доработки 10.10.2023

Опубликована 10.12.2023

## RESULTS OF PHASE III CLINICAL TRIAL: A MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF DIREKORD IN ISCHEMIC STROKE PATIENTS IN EARLY RECOVERY PERIOD

Igor A. Pomytkin<sup>1,\*</sup>, Vladimir V. Pisarev<sup>2</sup>, Mikhail E. Merkulov<sup>2</sup>, Liya V. Lukinykh<sup>3</sup>,  
Marina V. Morzhukhina<sup>4</sup>, Nikolay N. Karkischenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia  
143442, Russian Federation, Moscow Region, Krasnogorsk District, Svetlye Gory Village, 1

<sup>2</sup> Scientific and Production Center Probiotech  
119992, Russian Federation, Moscow, Leninskie Gory Mcd., 1, Build. 75V

<sup>3</sup> Vsevolozhsk Clinical Interdistrict Hospital  
188643, Russian Federation, Leningrad Region, Vsevolozhsk District, Vsevolozhsk, Koltushskoe Highway, 20

<sup>4</sup> Yaroslavl Clinical Hospital No. 2  
150030, Russian Federation, Yaroslavl Region, Yaroslavl, Suzdal Highway, 39

Direkord is an original drug containing the active substance of dicholine succinate, which improves the sensitivity of insulin receptors in neurons to insulin. The aim of this work was to evaluate the efficacy and safety of the drug in ischemic stroke patients in the early recovery period. In total, 160 patients after the first ischemic stroke in the carotid system, confirmed by computed or magnetic resonance imaging, with a stroke duration from 3 weeks to 2 months, mean age  $63.2 \pm 8.4$  years, were randomized into two treatment groups. The first group ( $n=80$ ) received Direkord intramuscularly at a dose of 600 mg/day for two weeks; the second group ( $n=80$ ) received a placebo. Treatment response was defined as an improvement in neurological status, functional status, and cognitive function of the patients: at least a two-fold decrease in the total NIHSS score, the total Barthel score  $\geq 95$ , and the total MoCA score  $\geq 26$ . The analysis of the primary endpoint of the study using exact Fisher's test showed that Direkord was statistically significantly superior to the placebo ( $p=0.017$ ) in the number of patients who responded to the therapy — 23.7 and 8.7% of patients in groups, respectively. The secondary end point analysis revealed a statistically significant superiority of Direkord over the placebo in reducing neurological deficits on the NIHSS scale ( $p=0.004$ ), on the Rankin scale ( $p=0.0357$ ), and on the CGI-I ( $p<0.001$ ) and PGI-I ( $p<0.001$ ) global clinical impression scales. Direkord has a good safety profile; thus, no statistically significant differences were found with the placebo in any of the safety parameters, including the number of adverse events, vital signs, laboratory parameters, and ECG. Overall, Direkord is statistically significantly more effective than placebo in recovering function and daily activities after ischemic stroke.

**Keywords:** Direkord, dicholin succinate, neuronal insulin sensitizer, phase III clinical trial, ischemic stroke, early recovery period

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**Funding:** LLC “Ellara”, 601122, Russian Federation, Vladimir Region, Petushinsky District, Pokrov, Franz Stollwerk str., 20.

**For citation:** Pomytkin I.A., Pisarev V.V., Merkulov M.E., Lukinykh L.V., Morzhukhina M.V., Karkischenko N.N. Results of Phase III Clinical Trial: a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of the Efficacy and Safety of Direkord in Ischemic Stroke Patients in Early Recovery Period. *Journal Biomed.* 2023;19(4):81–93. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-19-4-81-93>

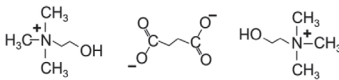
Submitted 20.08.2023

Revised 10.10.2023

Published 10.12.2023

## Введение

Дирекорд — оригинальный препарат, содержащий в качестве действующего вещества дихолинсукцинат, соль холина и янтарной кислоты 2:1, имеющую структурную формулу:



Дихолинсукцинат — нейрональный инсулин-сенситайзер, повышающий чувствительность инсулиновых рецепторов в нейронах к низким субоптимальным концентрациям инсулина [8, 12, 13]. Ишемический инсульт сопровождается постинсультной инсулиновой резистентностью — сниженным биологическим ответом на эндогенный инсулин. Статистически значимая положительная корреляция между индексом инсулиновой резистентности НОМА-IR и значениями шкалы тяжести инсульта NIHSS наблюдалась у пациентов без диабета, перенесших ишемический инсульт, причем пациенты с особо высокими значениями НОМА-IR (четвертый квартиль в исследуемой популяции) имели риск неблагоприятного клинического исхода на 429% выше, чем с низкими значениями НОМА-IR (первый квартиль) [7]. В трех исследованиях с общим числом участников 6341 пациенты с высокими значениями НОМА-IR в остром постинсультном периоде имели повышенный риск неблагоприятного функционального исхода в будущем (3 мес. и 7 лет), а также повышенный риск повторного инсульта и смерти в течение

года [1–3]. Поэтому разработка средств, улучшающих чувствительность к инсулину в постинсультном периоде, является новым обоснованным подходом к лечению ишемического инсульта.

Результаты второй фазы клинических исследований показали эффективность и безопасность препарата Дирекорд в улучшении неврологических и функциональных показателей у пациентов с ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде.

**Целью работы** была оценка эффективности и безопасности препарата Дирекорд, р-р для внутримышечного введения, у пациентов с ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде. Задачами исследования было подтвердить превосходящую эффективность, а также безопасность препарата Дирекорд в сравнении с плацебо.

## Материалы и методы

### Место проведения и регламентирующие документы

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности препарата Дирекорд в параллельных группах с вводным периодом, периодом рандомизированного лечения и продолженного наблюдения проведено с 19.02.2022 по 05.12.2022 г. в двух клинических центрах, одобренных Минздравом РФ: государственном бюджетном учреждении здравоохранения Ярославской области

«Клиническая больница № 2» (ГБУЗ ЯО «КБ № 2», г. Ярославль) и государственном бюджетном учреждении здравоохранения Ленинградской области «Всеволожская клиническая межрайонная больница» (ГБУЗ ЛО «Всеволожская КМБ»). Клиническое исследование III фазы проводилось в соответствии с утвержденным протоколом и этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, международными принципами Надлежащей Клинической Практики (ICH GCP) и регламентировалось действующим законодательством РФ: Конституция РФ; Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»; Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»; Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» от 27.09.2005 № 232-ст); Постановление Правительства РФ от 13.09.2010 № 714 «Об утверждении типовых правил обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата»; Приказ МЗ РФ от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики»; Приказ Росздравнадзора № 1071 от 15.02.2017 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора»; Приказ Минпромторга РФ от 14.06.2013 № 916 (ред. от 18.12.2015) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики»; Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (Решение ЕАЭС от 03.11.2016 № 78); Правила надлежащей клинической практики ЕАЭС (Решение ЕАЭС от 03.11.2016 № 79); Решение ЕАЭС № 87 об утверждении правил фармаконадзора; Постановление Правительства РФ от 18.05.2011 № 393 «О внесении изменений в Типовые правила обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего

в клинических исследованиях лекарственного препарата»; Разрешение № 290 от 09.06.2021 на проведение клинического исследования, выданное Минздравом РФ. Протокол исследования, Брошюра исследователя, Информационный листок пациента с формой информированного согласия на участие в исследовании и образец Индивидуальной регистрационной карты были одобрены Советом по этике и локальными этическими комитетами медицинских организаций. Всем добровольцам в ходе разъяснительной беседы и в письменной форме была предоставлена исчерпывающая информация, касающаяся всех аспектов проводимого исследования.

#### **Критерии отбора**

В исследовании участвовали 160 пациентов, мужчины и женщины в возрасте от 45 до 80 лет включительно, после первого ишемического инсульта в каротидной системе, подтвержденного компьютерной или магнитно-резонансной томографией, с давностью инсульта не менее 3 недель и не более 2 мес. от момента появления неврологической симптоматики, с оценкой по шкале тяжести инсульта NIHSS от 3 до 8 баллов включительно, оценкой по шкале когнитивных функций MoCA менее 24 баллов, при наличии письменного информированного согласия, подписанного пациентом или его законным представителем, а также готовые и способные к заполнению необходимых шкал и выполнению графика посещений. Критериями невключения были геморрагический инсульт, тотальная афазия, наличие возникших до инсульта сопутствующих заболеваний, таких как значимое ограничение двигательной активности, психические заболевания, деменция; неврологические заболевания, такие как эпилепсия, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз; декомпенсированный сахарный диабет, алкоголизм, наркотическая зависимость, злоупотребление психоактивными веществами в анамнезе, почечная недоста-

точность, тяжелая печеночная недостаточность или аномальные значения лабораторных показателей на скрининге, тяжелые сердечно-сосудистые или церебрососудистые заболевания в анамнезе, системное инфекционное заболевание, неконтролируемая артериальная гипертензия с высокими показателями артериального давления (АД выше 220/110 мм рт. ст.). Кроме того, в исследование не включались женщины с сохраненным потенциалом деторождения; лица с известной гиперчувствительностью к любому из компонентов препарата; лица, постоянно принимавшие ноотропные, метаболические и другие антиоксидантные лекарственные средства или биологически активные добавки в течение 30 дней до включения в исследование; лица, принимавшие участие в исследовании любого экспериментального или зарегистрированного лекарственного препарата, изделия медицинского назначения или биологического агента в течение 1 мес. до момента включения. Критериями исключения из исследования были отзыв согласия на лечение исследуемыми препаратами; регистрация обстоятельств, описанных как критерии не включения; серьезное отклонение от протокола; серьезные нежелательные явления или сопутствующие заболевания, которые требуют прекращения исследования; несоблюдение инструкций, данных исследователем, если это вызывает риск для пациента.

### **Исследуемый препарат**

В исследовании использован оригинальный препарат Дирекорд производства ООО «Эллара» (Россия), р-р для внутримышечного введения, действующее вещество — дихолинсукцинат, 100 мг/мл. Химическое наименование: N-(2-гидроксиэтил)-N, N, N — триметиламмония сукцинат (2:1).

### **План исследования**

Пациенты, прошедшие стадию скрининга и подписавшие информированное согласие, были рандомизированы в две группы по 80 человек и получали Дирекорд внутримышечно по 200 мг (2 мл) 3 раза в день

или плацебо внутримышечно по 200 мг (2 мл) 3 раза в день в течение 14 дней (рис. 1).

### **Оценка эффективности**

Первичной конечной точкой была выбрана доля пациентов, ответивших на проводимую терапию на визите 4. Ответом на терапию считается улучшение функционального состояния, когнитивных функций и неврологического статуса пациентов: как минимум двукратное снижение общего счета по шкале тяжести инсульта NIHSS, общий счет по шкале Бартел  $\geq 95$ , общий счет по шкале MoCA  $\geq 26$ .

Вторичные конечные точки включали оценку динамики неврологического дефицита по шкале NIHSS (визиты 3, 4 и 5); оценку динамики нарушения жизнедеятельности по шкале Рэнкина (визиты 3, 4 и 5); оценку уровня социальной адаптации и качества жизни пациента по индексу функциональной активности Бартел (визиты 3, 4 и 5); оценку краткой Монреальской шкалы когнитивных функций (MoCA) (визиты 4 и 5); оценку исследователем по шкале общего клинического впечатления CGI-I (Clinical Global Impression — Improvement scale) (визиты 3, 4 и 5); оценку пациентом по шкале общего клинического впечатления пациента PGI-I (Patient Global Impression of Improvement) (визиты 3, 4 и 5).

### **Оценка безопасности**

Безопасность терапии оценивалась по частоте нежелательных явлений (НЯ); динамике жизненно важных показателей; динамике лабораторных параметров; ЭКГ; по результатам физикального обследования и по частоте прекращения терапии.

### **Статистический анализ**

Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие обозначения: M — среднее, s — стандартное отклонение, n — объем анализируемой подгруппы, p — достигнутый уровень значимости. Критерий Шапиро — Уилка либо



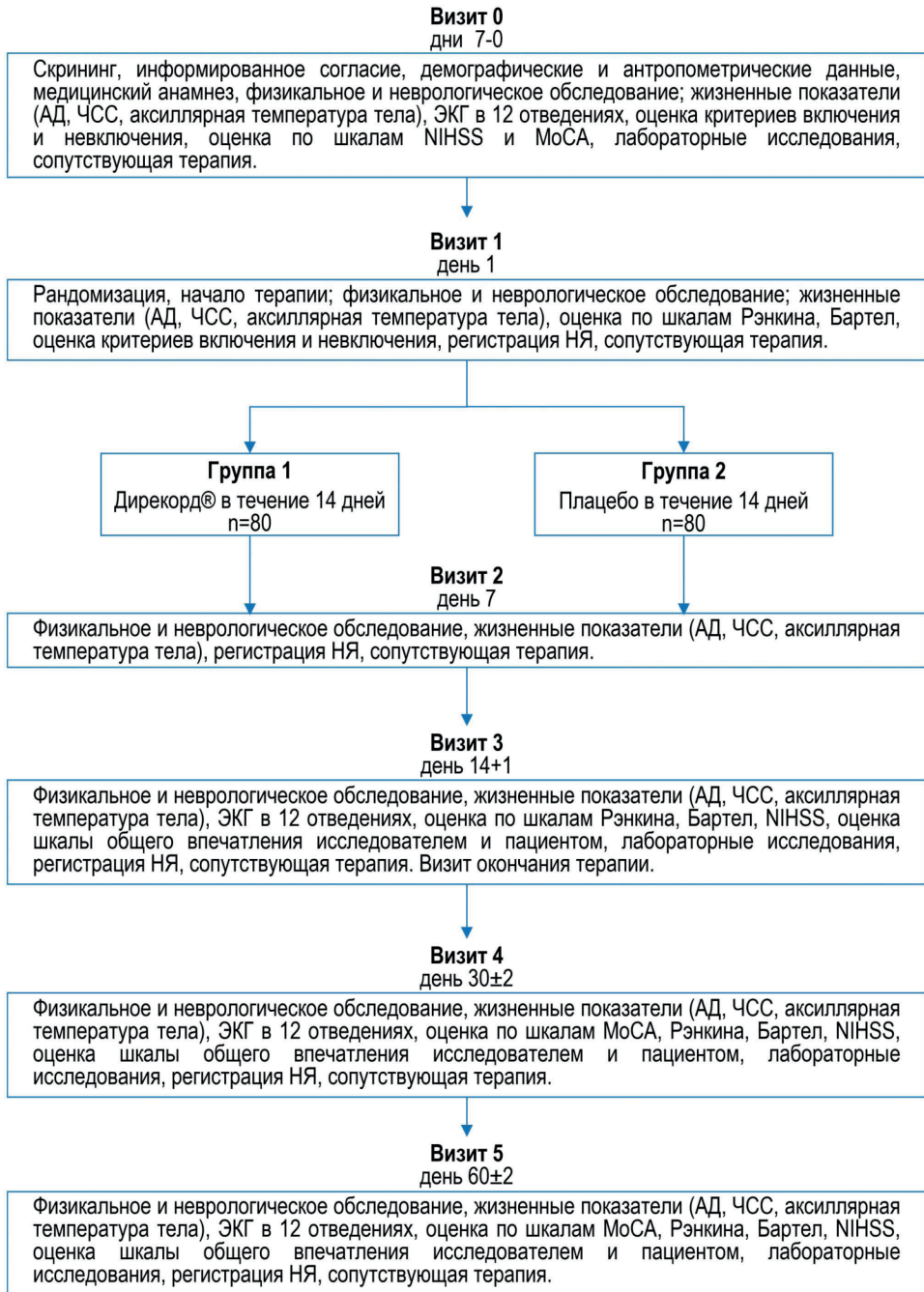


Рис. 1. План исследования.

Fig. 1. Study plan.

Колмогорова — Смирнова применялись для выбора параметрических или непараметрических методов анализа. При оценке эффективности терапии первичная точка анализировалась на основе статистической гипотезы, что терапия с применением исследуемого препарата не превосходит по эффективности терапию плацебо с помощью точного критерия Фишера. Сравнение по визитам между группами проводилось на основе критерия  $\chi^2$  Пирсона или точного критерия Фишера. Результаты всех вторичных показателей анализировались с помощью дисперсионного анализа ANOVA с повторяющимися измерениями с апостериорным тестом по методу Холма для множественных сравнений между группами. Критический уровень значимости принимался равным 5%. Статистический анализ проводился при помощи статистического пакета R 3.4.

## Результаты исследований

Исходные характеристики пациентов суммированы в табл. 1. Критерий  $\chi^2$  не выявил статистически значимых различий между группами по распределению мужчин

и женщин ( $p>0,05$ ). Дисперсионный анализ ANOVA не выявил статистически значимых различий между терапевтическими группами ( $p>0,05$ ) ни по одному из следующих показателей: возраст, масса тела, рост и индекс массы тела (ИМТ). Сопутствующую терапию получали 80 (100%) пациентов группы исследуемого препарата и 80 (100%) пациентов группы препарата сравнения. После сбора анамнеза перенесённых и настоящих заболеваний пациента ни для одной из систем органов не зарегистрировано статистически значимых различий между группами с помощью точного критерия Фишера ( $p>0,05$ ).

### Анализ первичной конечной точки эффективности

В группе исследуемого препарата на терапию ответили 19 (23,7%) пациентов, а в группе плацебо — 7 (8,7%) пациентов (табл. 2). Однократное сравнение долей пациентов, ответивших на терапию, для двух групп с помощью точного критерия Фишера выявило статистически значимые различия ( $p=0,017$ ). Таким образом, отвергается нулевая гипотеза о том, что терапия с применением исследуемого препа-

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Table 1. Baseline characteristics of patients

| Показатель  | Группы            |                   |
|---|-------------------|-------------------|
|   | Дирекорд          | Плацебо           |
| Женщины / мужчины                                 | 28 / 52           | 34 / 46           |
| Возраст, годы ( $M\pm s$ )                        | 64,20 $\pm$ 8,56  | 62,29 $\pm$ 8,31  |
| Масса тела, кг ( $M\pm s$ )                       | 79,61 $\pm$ 11,21 | 80,97 $\pm$ 10,85 |
| Рост, м ( $M\pm s$ )                              | 1,71 $\pm$ 0,08   | 1,71 $\pm$ 0,08   |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> ( $M\pm s$ ) | 27,08 $\pm$ 3,16  | 27,68 $\pm$ 3,72  |

Таблица 2. Распределение долей пациентов, ответивших на проводимую терапию

Table 2. Distribution of proportions of patients who responded to the therapy

| Показатель                            | Результат | Группы   |      |         |      |
|---------------------------------------|-----------|----------|------|---------|------|
|                                       |           | Дирекорд |      | Плацебо |      |
|                                       |           | n        | %    | n       | %    |
| Пациент ответил на проводимую терапию | Нет       | 61       | 76,3 | 73      | 91,3 |
|                                       | Да        | 19       | 23,7 | 7       | 8,7  |

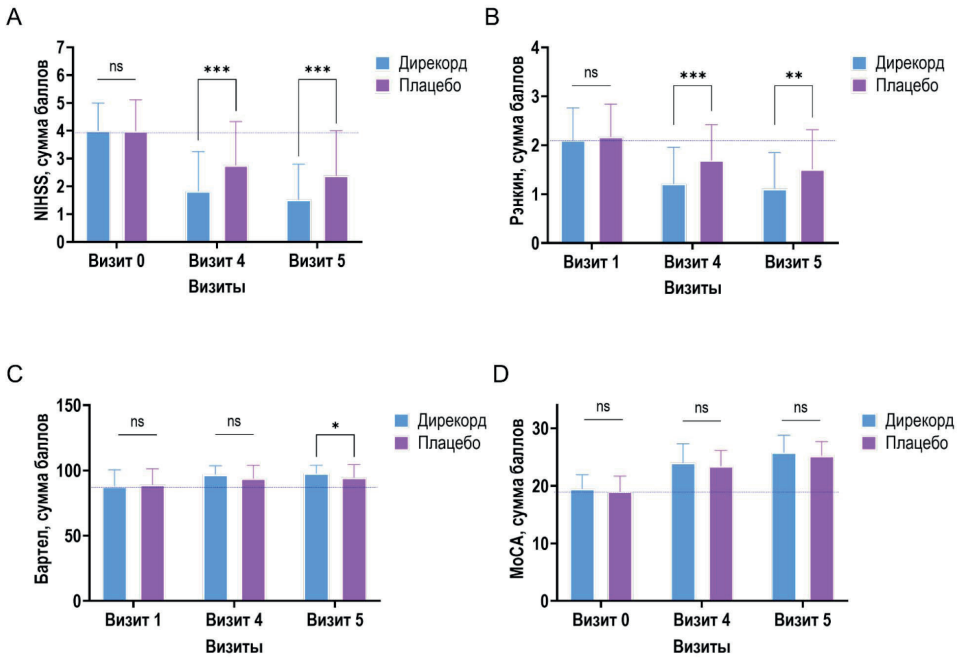


Рис. 2. Оценки по шкалам А) NIHSS, Б) Рэнкина, С) Бартел и Д) MoCA по визитам и терапевтическим группам (M±s). ns —  $p > 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  по сравнению с плацебо.

Fig. 2. A) NIHSS, B) Rankin, C) Barthel, and D) MoCA scores by visits and treatment groups (M±s). ns —  $p > 0.05$ ; \*\* —  $p < 0.01$ ; \*\*\* —  $p < 0.001$  compared with Placebo.

рата не превосходит по эффективности терапию плацебо.

#### Анализ вторичных конечных точек эффективности

Двусторонний дисперсионный анализ ANOVA с повторяющимися измерениями выявил статистически значимое снижение средних значений оценок по шкале NIHSS от визита к визиту ( $F=99,50$ ;  $p < 0,0001$ ) при статистически значимом большем снижении в группе исследуемого препарата ( $p=0,004$ ) по сравнению с плацебо. Среднее снижение оценок по шкале NIHSS к концу терапии составило  $-2,45 \pm 1,42$  и  $-1,60 \pm 1,32$  балла в группе исследуемого препарата и группе плацебо соответственно (рис. 2).

Двусторонний дисперсионный анализ ANOVA с повторяющимися измерениями выявил статистически значимое снижение средних значений оценок по шкале Рэнкина

от визита к визиту ( $F=58,04$ ;  $p < 0,0001$ ) и статистически значимое большее снижение в группе исследуемого препарата ( $p=0,0357$ ) по сравнению с плацебо. Среднее снижение оценок по шкале Рэнкина к концу терапии составило  $-0,99 \pm 0,81$  и  $-0,66 \pm 0,84$  балла в группе исследуемого препарата и группе плацебо соответственно (рис. 2).

Двусторонний дисперсионный анализ ANOVA с повторяющимися измерениями выявил статистически значимое увеличение средних значений оценок индекса Бартел от визита к визиту ( $F=27,33$ ;  $p < 0,0001$ ) и тренд к большему повышению значений индекса в группе исследуемого препарата ( $p=0,077$ ) по сравнению с плацебо. Среднее повышение оценок по шкале Бартел к концу терапии составило  $9,94 \pm 11,69$  и  $5,31 \pm 9,26$  балла в группе



исследуемого препарата и группе плацебо соответственно (рис. 2).

Двусторонний дисперсионный анализ ANOVA с повторяющимися измерениями выявил статистически значимое увеличение средних значений оценок по шкале MoCA от визита к визиту ( $F=210,52$ ;  $p<0,0001$ ), но не выявил различий между группами по фактору терапии ( $p=0,974$ ). Среднее повышение оценок к концу терапии составило  $6,36\pm 2,78$  и  $6,24\pm 2,79$  балла в группе исследуемого препарата и группе плацебо соответственно (рис. 2).

Точный критерий Фишера выявил статистически значимое отличие между группами по распределению оценок как исследователем (CGI-I), так и пациентами (PGI-I) на каждом из визитов по соответствующим шкалам общего клинического впечатления (табл. 3).

### Оценка безопасности

Всего в исследовании было отмечено 3 НЯ у 3 (3,75%) пациентов в группе исследуемого препарата, 6 НЯ у 6 (7,5%) пациентов в группе плацебо (табл. 4). Анализ с использованием точного критерия Фишера не выявил статистически значимой разницы между группами ( $p=0,495$ ). Случаев смерти зарегистрировано не было.

В группе исследуемого препарата были зарегистрированы следующие НЯ: местная реакция — 1 (1,25%), острое респираторное заболевание — 1 (1,25%) и цефалгия — 1 (1,25%). В группе плацебо были зарегистрированы следующие НЯ: боль в левом плечевом суставе — 1 (1,25%), головокружение — 1 (1,25%), местная реакция — 1 (1,25%), нарушение сна — 1 (1,25%), ОРВИ — 1 (1,25%) и цефалгия — 1 (1,25%).

Анализ лабораторных показателей не выявил различий между терапевтическими группами. Средние изменения показателей

**Таблица 3.** Распределение оценок исследователем (CGI-I) и пациентами (PGI-I) по шкале общего клинического впечатления по визитам и терапевтическим группам

**Table 3.** Distribution of investigator (CGI-I) and patient (PGI-I) scores on the Global Clinical Impression Scale by visits and treatment groups

| Группа             | Результат            | Визит 3 |        | Визит 4 |        | Визит 5 |       |
|--------------------|----------------------|---------|--------|---------|--------|---------|-------|
|                    |                      | CGI-I   | PGI-I  | CGI-I   | PGI-I  | CGI-I   | PGI-I |
| Дирекорд           | Выраженное улучшение | 19      | 20     | 34      | 34     | 36      | 35    |
|                    | Умеренное улучшение  | 37      | 31     | 32      | 28     | 20      | 20    |
|                    | Легкое улучшение     | 21      | 27     | 12      | 14     | 18      | 17    |
|                    | Нет изменений        | 3       | 2      | 2       | 4      | 6       | 8     |
|                    | Легкое ухудшение     | 0       | 0      | 0       | 0      | 0       | 0     |
|                    | Умеренное ухудшение  | 0       | 0      | 0       | 0      | 0       | 0     |
|                    | Выраженное ухудшение | 0       | 0      | 0       | 0      | 0       | 0     |
| Плацебо            | Выраженное улучшение | 7       | 8      | 8       | 12     | 13      | 18    |
|                    | Умеренное улучшение  | 23      | 18     | 30      | 24     | 31      | 23    |
|                    | Легкое улучшение     | 28      | 27     | 27      | 20     | 22      | 18    |
|                    | Нет изменений        | 22      | 27     | 15      | 24     | 14      | 21    |
|                    | Легкое ухудшение     | 0       | 0      | 0       | 0      | 0       | 0     |
|                    | Умеренное ухудшение  | 0       | 0      | 0       | 0      | 0       | 0     |
|                    | Выраженное ухудшение | 0       | 0      | 0       | 0      | 0       | 0     |
| p (между группами) |                      | <0,001  | <0,001 | <0,001  | <0,001 | <0,001  | 0,009 |

**Таблица 4.** Число и доля пациентов с НЯ в терапевтических группах  
**Table 4.** Number and proportion of patients with AE in treatment groups

| НЯ   | Дирекорд |       | Группы<br>Плацебо |       | Всего |       |
|------|----------|-------|-------------------|-------|-------|-------|
|      | п        | %     | п                 | %     | п     | %     |
| Нет  | 77       | 96,25 | 74                | 92,50 | 151   | 94,37 |
| Есть | 3        | 3,75  | 6                 | 7,50  | 9     | 5,63  |

общего анализа крови и биохимического анализа крови за 14 и 30 дней исследования анализировали однофакторным дисперсионным анализом ANOVA с терапией в качестве фактора. Анализ не выявил статистически значимых различий между группами ( $p > 0,05$ ). Точный критерий Фишера показал, что распределение оценок норма/отклонения для значений показателей анализа мочи по визитам не отличалось статистически значимо между группами ( $p > 0,05$ ).

Анализ жизненных показателей не выявил различий между терапевтическими группами. Двусторонний дисперсионный анализ ANOVA с повторяющимися измерениями выявил статистически значимое снижение систолического ( $p < 0,0001$ ) и диастолического давления в ходе исследования ( $p = 0,001$ ), но не различия между группами по фактору терапии ( $p > 0,05$ ). ANOVA не выявил статистически значимых изменений частоты сердечных сокращений (ЧСС) в ходе исследования ( $p > 0,05$ ) и значимых отличий между группами ( $p > 0,05$ ). Точный критерий Фишера не выявил ни на одном из визитов значимых различий в распределении оценок норма / незначимые изменения результатов ЭКГ в 12 отведениях между группами ( $p > 0,05$ ).

Распределение оценок норма / незначимые изменения / значимые изменения по результатам физикального осмотра и неврологического обследования анализировалось при помощи точного критерия Фишера. Анализ выявил статистически значимое отличие между группами только на визите 3 ( $p = 0,022$ ), когда в группе препарата на 10% увеличилось число пациентов

с оценкой норма против 1,25% в группе плацебо, но не на остальных визитах ( $p > 0,05$ ).

### Обсуждение результатов

Различают четыре временных периода после инсульта: сверхострую, острую, подострую и хроническую фазы. Гибель вещества мозга в сверхострой фазе происходит в первые часы после инсульта из-за начальной потери кровотока и массового выброса глутамата нейронами, приводящего к эксайтотоксичности. Глутамат вызывает гиперактивацию ионотропных N-метил-D-аспаратных (NMDA) рецепторов, что ведет к массовому и необратимому входу ионов  $Ca^{2+}$  в нейрон, т.н. «кальциевой дисрегуляции», за чем следует деполяризация митохондрий, нарушение синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), окислительный стресс и в результате прогрессирующая гибель нейронов [10]. Глутаматная эксайтотоксичность вызывает острую нейрональную инсулиновую резистентность, снижая активность инсулиновых рецепторов и нижележащих киназ каскада инсулиновой сигнализации, таких как Akt, mTOR и GSK-3 $\beta$  [9]. Постинсультная инсулиновая резистентность снижает способность мозга к восстановлению, что предопределяет плохой неврологический и функциональный клинический результат в будущем [1–3, 7]. Поэтому использование препарата Дирекорд, обладающего свойствами нейронального инсулин-сенситайзера, в лечении ишемического инсульта было обоснованным с точки зрения текущих представлений о молекулярных механизмах инсульта в восстановительном периоде.

Выбор периода от 3 недель до 2 мес. после инсульта для исследования эффективности препарата был обусловлен тем, что именно в подострой фазе инсульта мозг имеет максимальную способность к самопроизвольному восстановлению через реорганизацию нейрональных сетей и усиление процессов нейрогенеза и синаптогенеза, т.к., начиная уже с 3 мес., инсульт переходит в хроническую фазу, когда мозг теряет способность к самопроизвольному восстановлению, и реабилитация пациентов требует огромных усилий [4].

В настоящем исследовании III фазы было показано, что препарат Дирекорд, нейрональный инсулин-сенситайзер, эффективен для лечения ишемического инсульта в раннем восстановительном периоде. При внутримышечном введении в дозе 600 мг/сут препарат статистически значимо снижал неврологический дефицит по шкале NIHSS, снижал нарушения жизнедеятельности по шкале Рэнкина, повышал уровень социальной адаптации и качества жизни пациента по индексу функциональной активности Бартел. Препарат также существенно повышал когнитивные функции по шкале MoCA, но уровня статистически значимого отличия от плацебо достигнуто не было из-за быстрого прогресса этого показателя в обеих группах в раннем восстановительном периоде. Дирекорд статистически значимо превосходил плацебо по шкале общего клинического впечатления пациента (PGI-I) и исследователя (CGI-I).

Исследуемый препарат имеет высокий профиль безопасности при лечении ишемического инсульта в раннем восстановительном периоде. В ходе исследования было отмечено 9 НЯ, из них 3 НЯ (3,75%) в группе исследуемого препарата и 6 НЯ (7,5%) — в группе плацебо при отсутствии статистически значимой разницы между группами. Все нежелательные явления, возникшие у пациентов в ходе исследования, были легкой степени тяжести и завершились к моменту окончания исследования. Ни одно

из НЯ не потребовало отмены исследуемых препаратов или изменения режима терапии. Случаев смерти зарегистрировано не было. Анализ лабораторных показателей и жизненных показателей не выявил различий между терапевтическими группами.

Ранее эффективность инсулин-сенситайзеров метформина и пиоглитазона была продемонстрирована в профилактике ишемического инсульта. Большое клиническое исследование (n=1919) показало, что применение метформина до инсульта снижало тяжесть инсульта при поступлении по шкале NIHSS, нарушение жизнедеятельности по шкале Рэнкина и снижало смертность пациентов по сравнению с контролем [14]. Метаанализ 2017 г. показал, что в популяции, включавшей пациентов с инсулиновой резистентностью, пре-диабетом и диабетом 2 типа (n=4980), применение пиоглитазона значимо снижало риск повторного инсульта [6]. Пиоглитазон снижал риск повторного инсульта у пациентов с пре-диабетом (n=2885) [13], а также снижал риск транзиторной ишемической атаки и повторного инсульта у пациентов без диабета (n=3876) с выраженной инсулиновой резистентностью и историей ишемического инсульта [5]. Однако эффективность инсулин-сенситайзеров в лечении инсульта не была продемонстрирована ранее в рандомизированных клинических испытаниях.

В целом настоящее исследование показывает, что применение инсулин-сенситайзеров в раннем восстановительном периоде может стать новым перспективным подходом к улучшению неврологических и функциональных показателей у пациентов, перенесших ишемический инсульт.

## Выводы

1. Результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования III фазы эффективности и безопасности лекарственного препарата Дирекорд, действующее вещество — ди-

холинсукцинат, позволяют утверждать, что препарат статистически и клинически значимо превосходит плацебо при двухнедельной внутримышечной терапии в дозе 600 мг/сут у пациентов с ишемическим инсультом в каротидной системе в раннем восстановительном периоде.

2. Профиль безопасности препарата Дирекорд при двухнедельной внутримышечной терапии в дозе 600 мг/сут у пациентов с ишемическим инсультом в каротидной системе в раннем восстановительном периоде не отличается статистически значимо от такового для плацебо.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Åberg D., Åberg N.D., Jood K., Holmegaard L., Redfors P., Blomstrand C., Isgaard J., Jern C., Svensson J. Homeostasis model assessment of insulin resistance and outcome of ischemic stroke in non-diabetic patients — a prospective observational study. *BMC Neurol.* 2019;19(1):177. DOI: 10.1186/s12883-019-1406-3.
2. Ago T., Matsuo R., Hata J., Wakisaka Y., Kuroda J., Kitazono T., Kamouchi M. Insulin resistance and clinical outcomes after acute ischemic stroke. *Neurology.* 2018;90(17):1470–e1477. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005358.
3. Jing J., Pan Y., Zhao X., Zheng H., Jia Q., Mi D., Chen W., Li H., Liu L., Wang C., He Y., Wang D., Wang Y., Wang Y. Insulin Resistance and Prognosis of Nondiabetic Patients with Ischemic Stroke: The ACROSS-China Study (Abnormal Glucose Regulation in Patients with Acute Stroke Across China). *Stroke.* 2017;48(4):887–893. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015613.
4. Joy M.T., Carmichael S.T. Encouraging an excitable brain state: mechanisms of brain repair in stroke. *Nat. Rev. Neurosci.* 2021;22(1):38–53. DOI: 10.1038/s41583-020-00396-7.
5. Kernan W.N., Viscoli C.M., Furie K.L., Young L.H., Inzucchi S.E., Gorman M., Guarino P.D., Lovejoy A.M., Peduzzi P.N., Conwit R., Brass L.M., Schwartz G.G., Adams H.P. Jr, Berger L., Carolei A., Clark W., Coull B., Ford G.A., Kleindorfer D., O’Leary J.R., Parsons M.W., Ringleb P., Sen S., Spence J.D., Tanne D., Wang D., Winder T.R.; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N. Engl. J. Med.* 2016;374(14):1321–1331. DOI: 10.1056/NEJMoa1506930.
6. Lee M., Saver J.L., Liao H.W., Lin C.H., Ovbiagele B. Pioglitazone for Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2017;48(2):388–393. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013977.
7. Li S., Yin C., Zhao W., Zhu H., Xu D., Xu Q., Jiao Y., Wang X., Qiao H. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the poor functional outcomes in nondiabetic patients with ischemic stroke. *Biosci. Rep.* 2018;38(3):BSR20180330. DOI: 10.1042/BSR20180330.
8. Pomytkin I., Costa-Nunes J.P., Kasatkin V., Veniaminova E., Demchenko A., Lyundup A., Lesch K.P., Ponomarev E.D., Strekalova T. Insulin receptor in the brain: Mechanisms of activation and the role in the CNS pathology and treatment. *CNS Neurosci. Ther.* 2018;24(9):763–774. DOI: 10.1111/cns.12866.
9. Pomytkin I., Krasil’nikova I., Bakaeva Z., Surin A., Pinelis V. Excitotoxic glutamate causes neuronal insulin resistance by inhibiting insulin receptor/Akt/mTOR pathway. *Mol. Brain.* 2019;12(1):112. DOI: 10.1186/s13041-019-0533-5.
10. Qin C., Yang S., Chu Y.H., Zhang H., Pang X.W., Chen L., Zhou L.Q., Chen M., Tian D.S., Wang W. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct. Target Ther.* 2022;7(1):215. DOI: 10.1038/s41392-022-01064-1.
11. Spence J.D., Viscoli C.M., Inzucchi S.E., Dearborn-Tomazos J., Ford G.A., Gorman M., Furie K.L., Lovejoy A.M., Young L.H., Kernan W.N.; IRIS Investigators. Pioglitazone Therapy in Patients With Stroke and Prediabetes: A Post Hoc Analysis of the IRIS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2019;76(5):526–535. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.0079.
12. Storozheva Z.I., Proshin A.T., Sherstnev V.V., Storozhevykh T.P., Senilova Y.E., Persiyantseva N.A., Pinelis V.G., Semenova N.A., Zakharova E.I., Pomytkin I.A. Dicholine salt of succinic acid, a neuronal insulin sensitizer, ameliorates cognitive deficits in rodent models of normal aging, chronic cerebral hypoperfusion, and beta-amyloid peptide-(25-35)-induced amnesia. *BMC Pharmacol.* 2008;8:1. DOI: 10.1186/1471-2210-8-1.
13. Storozhevykh T.P., Senilova Y.E., Persiyantseva N.A., Pinelis V.G., Pomytkin I.A. Mitochondrial respiratory chain is involved in insulin-stimulated hydrogen peroxide production and plays an integral role in insulin receptor autophosphorylation in neurons. *BMC Neurosci.* 2007;8:84. DOI: 10.1186/1471-2202-8-84.
14. Westphal L.P., Widmer R., Held U., Steigmiller K., Hametner C., Ringleb P., Curtze S., Martinez-Majander N., Tiainen M., Nolte C.H., Scheitz J.F., Erdur H., Polymeris A.A., Traenka C., Eskandari A., Michel P., Heldner M.R., Arnold M., Zini A., Vandelli L., Coutinho J.M., Groot A.E., Padjen V., Jovanovic D.R.,

Bejot Y., Brenière C., Turc G., Seners P., Pezzini A., Magoni M., Leys D., Gilliot S., Scherrer M.J., Kägi G., Luft A.R., Gensicke H., Nederkoorn P., Tatlisumak T., Engelter S.T., Wegener S.; Thrombolysis in Ischemic

Stroke Patients (TRISP) Study Group. Association of prestroke metformin use, stroke severity, and thrombolysis outcome. *Neurology*. 2020;95(4):e362–e373. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009951.

---

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

---

**Помыткин Игорь Анатольевич\***, к.х.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;  
e-mail: [ipomytkin@mail.ru](mailto:ipomytkin@mail.ru)

**Igor A. Pomytkin\***, Cand. Sci. (Chem.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
e-mail: [ipomytkin@mail.ru](mailto:ipomytkin@mail.ru)

**Писарев Владимир Викторович**, к.х.н., ООО «Научно-производственный центр Пробиотек»;  
e-mail: [vladimir.pisarev@probiotech.ru](mailto:vladimir.pisarev@probiotech.ru)

**Vladimir V. Pisarev**, Cand. Sci. (Chem.), Scientific and Production Center Probiotech;  
e-mail: [vladimir.pisarev@probiotech.ru](mailto:vladimir.pisarev@probiotech.ru)

**Меркулов Михаил Евгеньевич**, ООО «Научно-производственный центр Пробиотек»;  
e-mail: [mikhail.merkulov@probiotech.ru](mailto:mikhail.merkulov@probiotech.ru)

**Mikhail E. Merkulov**, Scientific and Production Center Probiotech;  
e-mail: [mikhail.merkulov@probiotech.ru](mailto:mikhail.merkulov@probiotech.ru)

**Лукиных Лия Викторовна**, ГБУЗ Ленинградской области «Всеволожская клиническая межрайонная больница»;  
e-mail: [Liya.lukinyh@mail.ru](mailto:Liya.lukinyh@mail.ru)

**Liya V. Lukinykh**, Vsevolozhsk Clinical Inter-district Hospital;  
e-mail: [Liya.lukinyh@mail.ru](mailto:Liya.lukinyh@mail.ru)

**Моржухина Марина Владимировна**, ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 2»;  
e-mail: [morjuhi@rambler.ru](mailto:morjuhi@rambler.ru)

**Marina V. Morzhukhina**, Yaroslavl Clinical Hospital No. 2;  
e-mail: [morjuhi@rambler.ru](mailto:morjuhi@rambler.ru)

**Каркищенко Николай Николаевич**, д.м.н., проф., академик РАН, чл.-корр. РАН, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;  
e-mail: [niknik2808@yandex.ru](mailto:niknik2808@yandex.ru)

**Nikolay N. Karkischenko**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Acad. of the Russian Academy of Rocket and Artillery Sciences, Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
e-mail: [niknik2808@yandex.ru](mailto:niknik2808@yandex.ru)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author