



¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

² Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко, Санкт-Петербург

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

⁴ Тюменский государственный медицинский университет

⁵ Белгородский государственный медицинский университет

⁶ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа

⁷ Воронежская областная клиническая больница

⁸ Медицинский центр «Иммунитет», Бронницы

⁹ Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова

¹⁰ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей

¹¹ Клиническая больница «РЖД-Медицина», Самара

¹² Городская поликлиника № 6, Ижевск

¹³ Городской консультативно-диагностический центр № 1, Санкт-Петербург

Терапия умеренных когнитивных нарушений различного генеза у пациентов с хроническими соматическими заболеваниями: результаты многоцентровой открытой проспективной наблюдательной программы (ПАРУС)

Д.м.н., проф. О.С. Левин¹, д.м.н., проф. В.В. Ковальчук², д.м.н., проф. М.В. Путилина³, д.м.н. О.А. Кичерова⁴, д.м.н., проф. Ж.Ю. Чефранова^{5,6}, к.м.н. С.Е. Чуприна⁷, к.м.н. А.А. Фирсов^{8,9}, И.Н. Шарапова¹⁰, Т.Н. Собина¹¹, И.Р. Магдеев¹², О.Г. Богословская¹³, В.Н. Джанашия¹³, Л.Н. Бабенко¹³

Адрес для переписки: Анатолий Алексеевич Фирсов, afirs67@mail.ru

Для цитирования: Левин О.С., Ковальчук В.В., Путилина М.В. и др. Терапия умеренных когнитивных нарушений различного генеза у пациентов с хроническими соматическими заболеваниями: результаты многоцентровой открытой проспективной наблюдательной программы (ПАРУС). Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (43): 78–83.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-43-78-83

Введение. Сопутствующие соматические заболевания у пациентов с когнитивными нарушениями (КН) различного генеза вносят вклад в развитие когнитивного дефицита, осложняют его течение и затрудняют выбор оптимальной терапии. Эффективной мерой по предотвращению нарастания когнитивного дефицита является применение ноотропных препаратов, в частности препарата Проспекта.

Материал и методы. В проспективную наблюдательную программу ПАРУС, проведенную более чем в 60 городах России, было включено 10 919 пациентов (средний возраст – 61,4 ± 11,1 года) с умеренными КН (УКН) различного генеза и хроническими соматическими заболеваниями (ХСЗ), которым в дополнение к получаемой терапии назначали ноотропный препарат Проспекта по две таблетки два раза в день в течение четырех недель. Наличие УКН подтверждалось с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), ХСЗ – на основании данных медицинской документации, генез КН – на основании жалоб, анамнеза, клинической картины заболевания. В конце лечения оценивались состояние больных по шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Efficacy Index, CGI-EI) и безопасность проводимой терапии.

Результаты. Исходная выраженность КН по шкале MoCA составила 22,1 балла. У 5411 (50,3%) пациентов имели место два и более ХСЗ. В зависимости от основного диагноза – цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) или нейродегенеративные болезни (болезнь Альцгеймера (БА)) все пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 10 366 пациентов с УКН вследствие ЦВЗ, вторую – 553 пациента с УКН на фоне БА. Положительный терапевтический ответ в виде клинически значимого улучшения когнитивных функций через четыре недели приема Проспекты отмечался у 57,9% пациентов первой группы и 54,6% – второй. В частности, у 18,3 и 19,5% пациентов соответственно наблюдалось восстановление когнитивных функций до уровня нормы. В ходе четырехнедельной терапии Проспектой в первой и второй группах зафиксировано статистически значимое повышение суммарного балла шкалы MoCA на 2,6 и 3,0 соответственно ($p < 0,0001$). Изменение суммарного балла шкалы MoCA у пациентов с сопутствующими ХСЗ (ожирение, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия и т.д.) было статистически значимым по сравнению с исходным показателем ($p < 0,0001$). Всего зарегистрировано 65 нежелательных явлений, из них 54 легкой степени тяжести, пять – средней, шесть – тяжелой.

Вывод. Ноотропный препарат Проспекта эффективен и безопасен при лечении пациентов с УКН различного генеза на фоне ХСЗ.

Ключевые слова: умеренные когнитивные нарушения, цереброваскулярные заболевания, болезнь Альцгеймера, хронические соматические заболевания, Проспекта



Введение

Когнитивные нарушения (КН) могут развиваться в рамках нескольких десятков нозологических форм, среди которых выделяют заболевания головного мозга и различные соматические и психические расстройства. Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) составляют 8–10% случаев развития КН, болезнь Альцгеймера (БА) – 60–70% [1]. С целью выработки максимально эффективной терапевтической тактики после установления синдромального диагноза КН целесообразно определять нозологическую принадлежность синдрома в каждом конкретном случае [2].

Ключевые модифицируемые факторы риска развития КН (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гиперхолестеринемия, ожирение, сахарный диабет (СД) 2-го типа) [3–5] способны создавать предпосылки для развития недостаточности мозгового кровообращения и стимулировать нейродегенеративные процессы [6]. Наличие сосудистых факторов риска в течение продолжительного периода времени связано с большим количеством церебральных макрососудистых событий, клинических и субклинических церебральных инфарктов, ухудшающих когнитивные функции [7].

Установлено прямое влияние вирусных инфекций и постинфекционной астении на когнитивные функции, преимущественно на развитие умеренных когнитивных нарушений (УКН) [8–10]. Высокая распространенность и сочетание обоих состояний подчеркивают важность роли вирусных инфекций в патогенезе УКН различного генеза [11].

К потенциально обратимой причине КН относят дисфункцию щитовидной железы. Скрининговые тесты на выявление дисфункции щитовидной железы обозначены в рекомендациях как важный компонент обследования для диагностики КН [12]. Вопрос о связи результатов лечения заболеваний щитовидной железы с прогрессированием когнитивного дефицита остается дискутабельным [13, 14]. В качестве терапии КН у пациентов с сопутствующей соматической патологией рассматривают препараты с ноотропным эффектом. Одним из них является Проспекта. Действие Проспекты реализуется через влияние на мозгоспецифический белок S-100, регулирующий внутри- и внеклеточные процессы и позитивно воздействующий на интегративную деятельность головного мозга [15, 16]. Препараты, созданные на основе технологически обработанных антител, в частности Проспекта, способны вызывать изменение конформации молекулы-мишени [17] за счет влияния на гидратные оболочки белков [18].

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании на фоне применения препарата Проспекта отмечались улучшение когнитивных функций, восстановление активности в повседневной жизнедеятельности у большинства пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта, а также высокий профиль безопасности [19].

Данные наблюдательных программ подтвердили антиастеническое действие Проспекты у пациентов, перенесших COVID-19 [20]. Кроме того, доказан ноотропный эффект препарата в монотерапии и при назначении в комплексе с другими препаратами, влияющими на когнитивные функции пациентов с ЦВЗ [21].

Цель наблюдательной программы ПАРУС – получить дополнительные данные эффективности и безопасности применения Проспекты в терапии УКН различного генеза у пациентов с хроническими соматическими заболеваниями в реальной клинической практике.

Материал и методы

Дизайн и процедуры исследования. Всероссийская открытая проспективная наблюдательная программа применения Проспекты в терапии УКН различного генеза на фоне хронических соматических заболеваний была спланирована и проведена в соответствии с правилами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) и Хельсинкской декларацией. Программа получила одобрение Независимого междисциплинарного комитета по этической экспертизе клинических исследований (протокол заседания № 421 от 20 октября 2021 г.).

В наблюдательной программе ПАРУС приняли участие 1100 амбулаторных неврологов из более чем 60 городов Российской Федерации (Аксай, Ангарск, Арамилы, Архангельск, Астрахань, Барнаул, Белгород, Брянск, Владивосток, Владикавказ, Вологда, Волгоград, Екатеринбург, Жигулевск, Златоуст, Иваново, Ижевск, Иркутск, Казань, Калининград, Калуга, Кемерово, Киров, Краснодар, Красноярск, Курган, Курск, Кемерово, Магнитогорск, Москва и Московская область, Нижний Новгород, Нижний Тагил, Новокузнецк, Новосибирск, Новочебоксарск, Новочеркасск, Омск, Орел, Оренбург, Пенза, Пермь, Пятигорск, Ростов-на-Дону, Самара, Санкт-Петербург и Ленинградская область, Саратов, Севастополь, Смоленск, Сочи, Ставрополь, Тамбов, Тольятти, Томск, Тула, Тюмень, Ульяновск, Уфа, Хабаровск, Чебоксары, Челябинск, Череповец, Шадринск, Шахты, Энгельс, Ярославль). Сроки проведения наблюдательной программы – октябрь 2021 г. – февраль 2022 г. В программу включались амбулаторные пациенты обоого пола в возрасте от 18 до 80 лет с УКН различного генеза и хроническими соматическими заболеваниями. Обязательным условием было подписание информированного согласия на участие в программе, а также использование медицинских данных в обезличенном виде для научных целей.

Наличие УКН подтверждалось с помощью тестирования по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Monreal Cognitive Assessment, MoCA) (от 17 до 25 баллов включительно по шкале MoCA), хронических соматических заболеваний – на основании медицинской документации. Генез КН определяли исходя из жалоб пациентов, анамнестических данных и клинической картины заболевания. Всем пациентам в дополнение к получаемой терапии назначали Проспекту по две таблетки два раза в день в течение четырех недель.

При включении пациентов в наблюдательную программу и на этапе завершения терапии проводили сбор жалоб, анамнеза, объективное обследование, регистрировали сопутствующие заболевания, оценивали выраженность КН по шкале MoCA. На заключительном визите анализировали показатели терапевтических и побочных эффектов Проспекты по шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Efficacy Index, CGI-EI), а также безопасность проводимой терапии (характер и количество нежелательных явлений (НЯ)).



Критерии эффективности и безопасности. Первичным критерием эффективности служила оценка доли пациентов с улучшением когнитивных функций (+1 и более баллов по шкале MoCA) через четыре недели терапии Проспектой. В качестве дополнительных критериев эффективности анализировали средний балл и динамику среднего балла по шкале MoCA по сравнению с исходным, а также средний балл по шкале CGI-EI.

Безопасность проводимой терапии оценивали по частоте, выраженности и исходам НЯ.

Статистический анализ. На основании статистического пакета SAS 9.4 применяли стандартные методы описательной, частотной и корреляционной статистики. Динамику показателей изучали методами попарного сравнения между разными визитами (парный критерий Стьюдента для нормально распределенных рядов значений или парный критерий Вилкоксона при нарушении нормальности) и с помощью дисперсионного (ковариационного) анализа с учетом данных обоих визитов. Количественные данные представлены средними арифметическими (M) и стандартными отклонениями (SD) в формате $M \pm SD$, а также минимальными и максимальными значениями. Качественные показатели приведены в абсолютных и относительных величинах (%).

Результаты

Исходные демографические и клинические данные пациентов. В наблюдательной программе участвовал 11 541 пациент. При анализе данные 622 пациентов не соответствовали заявленному критерию включения – наличие УКН. В анализ эффективности и безопасности вошли данные 10 919 пациентов (4258 (39,0%) мужчин, 6661 (61,0%) женщина). Средний возраст пациентов ($n = 10 919$) составил $61,4 \pm 11,1$ года.

В соответствии с протоколом, в наблюдательную программу включались пациенты с УКН различного генеза. Исходная выраженность КН по шкале MoCA составила 22,1 балла. У 5411 (50,3%) пациентов имело место два хронических соматических заболевания и более.

В качестве основного заболевания диагнозы из рубрики I60–I69 «Цереброваскулярные заболевания» были подтверждены у 10 366 (94,7%) пациентов, в том числе церебральный атеросклероз (I67.2) – у 7561 (73,2%), последствия инфаркта мозга (I69.3) – у 2772 (26,8%) пациентов. У 553 (5,3%) пациентов, по данным медицинской документации, диагностированы «другие дегенеративные болезни нервной системы» (G30–G32), в том числе БА (G30.0).

В зависимости от диагноза основного заболевания все пациенты с УКН ($n = 10 919$) были разделены на две группы. В первую вошли 10 366 пациентов с ЦВЗ, во вторую – 553 пациента с нейродегенеративными заболеваниями (БА).

Исходные демографические характеристики пациентов обеих групп представлены в таблице. Пациенты двух групп не отличались по возрасту ($p = 0,92$) и полу ($p = 0,75$).

В первой группе ($n = 10 366$) одно хроническое соматическое заболевание выявлено у 5237 (50,5%) пациентов, два и более – у 5129 (49,5%). В частности, болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (I10–I15), зарегистрированы у 7572 (65,6%) пациентов, СД 2-го типа (E10–E14) – у 2059 (17,8%), недомогание и утомляемость, в том числе после перенесенной вирусной болезни (R53, G93.3) – у 2685 (23,3%), ожирение и другие виды избыточного питания (E65–E68) – у 1302 (11,3%), болезни щитовидной железы (E00–E07) – у 709 (6,1%), другие диагнозы – у 2431 (21,1%).

Лекарственные препараты с ноотропным действием получали 3729 (36,0%) пациентов, в частности винпоцетин – 1245 (12,0%), циннаризин – 673 (6,5%), пентоксифиллин – 548 (5,3%), ницерголин – 569 (5,5%), Акатинол Мемантин – 222 (2,1%), ривастигмин – 28 (0,3%), нимодипин – 117 (1,1%), донепезил – 21 (0,2%), галантамин – 31 (0,3%), другие препараты – 7882 (76,0%).

Во второй группе ($n = 553$) одно хроническое соматическое заболевание диагностировано у 271 (49,0%) пациента, два и более – у 282 (51,0%). Чаще встречались болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (I10–I15), – у 296 (53,5%) пациентов, СД 2-го типа (E10–E14) – у 116 (21,0%), недомогание и утомляемость, в том числе после перенесенной вирусной болезни (R53), – у 159 (28,7%). Реже отмечались ожирение (E65–E68) и болезни щитовидной железы (E00–E07) – по 82 (14,9%), другие диагнозы – у 55 (21,1%) пациентов.

249 (53,1%) пациентов второй группы получали лекарственные препараты с ноотропным действием: Акатинол Мемантин – 162 (29,3%), винпоцетин – 64 (11,6%), пентоксифиллин – 55 (9,9%), циннаризин – 52 (9,4%), ницерголин – 40 (7,2%), ривастигмин – 21 (3,8%), галантамин – 20 (3,6%), нимодипин – 13 (2,4%), донепезил – 11 (2,0%), другие препараты – 378 (68,4%).

Первичный критерий эффективности. Положительный терапевтический ответ через четыре недели приема Проспекты в виде клинически значимого улучшения когнитивных функций в первой группе отмечался у 57,9% пациентов, во второй – у 54,6%. Полное восстановление когнитивных функций до уровня нормы (26 и более баллов по шкале MoCA) зафиксировано у 18,3 и 19,5% пациентов соответственно.

Дополнительные критерии эффективности. К окончанию четвертой недели терапии Проспектой у пациентов первой группы наблюдалось увеличение среднего балла по шкале MoCA с 21,8 до 24,4 ($p < 0,0001$), у пациентов второй группы – с 21,0 до 24,0 ($p < 0,0001$). Изменение среднего балла по MoCA через четыре недели терапии Проспектой составило 2,6 и 3,0 балла соответственно.

Средний балл и изменение среднего балла по шкале MoCA на визите включения и через четыре недели терапии Проспектой у пациентов в группах значимо различались ($\chi^2 = 67,4$; $p < 0,0001$, $\chi^2 = 11,2$; $p = 0,0008$, $\chi^2 = 6,5$; $p = 0,0108$;

Демографические характеристики пациентов

Показатель	Первая группа			Вторая группа			Статистика
	мужчины	женщины	всего	мужчины	женщины	всего	
Количество пациентов, абс. (%)	4076 (39)	6290 (61)	10 366 (100)	231 (42)	322 (58)	553 (100)	$p = 0,75$
Возраст, лет	$61,5 \pm 10,6$ (20~80)	$61,3 \pm 11,1$ (18~80)	$61,4 \pm 10,9$ (18~80)	$63,4 \pm 13,2$ (23~80)	$62,2 \pm 13,6$ (18~80)	$62,7 \pm 13,5$ (18~80)	$p = 0,92$



для сравнения средних значений использовали непараметрический тест Краскела – Уоллеса).

Результаты дисперсионного анализа показали, что на изменение суммарного балла по шкале МоСА значимо влияют фактор «первая группа/вторая группа» ($\chi^2 = 71,39$; $p < 0,0001$), фактор «визит» ($\chi^2 = 1350,38$; $p < 0,0001$). Взаимодействие факторов «первая группа/вторая группа» и «визит» также оказалось значимым ($\chi^2 = 7,36$; $p = 0,0067$). На изменение суммарного балла по шкале МоСА в обеих группах не оказывал значимого влияния факт приема ноотропных препаратов ($p = 0,06$).

Для более подробного изучения динамики КН у пациентов с хроническими соматическими заболеваниями все участники программы были стратифицированы на пять подгрупп:

- 1) пациенты с болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением ($n = 7572$ в первой группе и $n = 296$ во второй группе);
- 2) больные СД 2-го типа ($n = 2059$ и $n = 116$ соответственно);
- 3) пациенты с недомоганием и утомляемостью, в том числе после перенесенной вирусной болезни ($n = 2685$ и $n = 159$);
- 4) пациенты с ожирением ($n = 1302$ и $n = 82$);
- 5) пациенты с заболеваниями щитовидной железы ($n = 709$ и $n = 82$ соответственно).

Изменение суммарного балла по шкале МоСА во всех подгруппах, ранжированных в зависимости от наличия хронического соматического заболевания, оказалось статистически значимым по сравнению с исходным ($p < 0,0001$ для каждой из подгрупп). Динамика суммарного балла по шкале МоСА была максимальной в первой группе пациентов с ожирением – 2,9 балла, у пациентов с недомоганием и утомляемостью – 2,8 балла, с заболеваниями, сопровождающимися повышенным артериальным давлением (АД), и СД 2-го типа – по 2,6 балла, болезнями щитовидной железы – 2,5 балла. Во второй группе максимальная динамика суммарного балла по шкале МоСА выявлена у пациентов с недомоганием и утомляемостью – 4,1 балла, пациентов с ожирением – 3,1 балла, СД 2-го типа – 2,7 балла, заболеваниями с повышенным АД – 2,5 балла, болезнями щитовидной железы – 2,1 балла. Корреляционный анализ выявил значимую отрицательную взаимосвязь между изменением суммарного балла по шкале МоСА и количеством хронических соматических заболеваний через четыре недели терапии Проспектой в первой ($r = -0,15$; $p < 0,001$) и второй группе ($r = -0,12$; $p = 0,0043$).

Среднее значение итогового индекса клинической эффективности и безопасности по шкале CGI-EI, рассчитанного на основании оценок врачей-исследователей, в первой группе достигло 6,5 балла, во второй – 7,1 балла.

Безопасность. Всего у 10 919 пациентов зарегистрировано 65 НЯ, из них 54 (83,1%) легкой степени тяжести, 5 (7,7%) – средней степени, 6 (9,2%) – тяжелой степени. Наиболее частый исход – выздоровление без последствий зарегистрирован в 49 (75,4%) случаях, выздоровление с последствиями – в 1 (1,5%), улучшение – в 9 (13,8%), без изменений – в 4 (6,2%) случаях. В 2 (3,0%) случаях исход НЯ неизвестен. По мнению исследователей, все НЯ ассоциировались с приемом Проспекты.

У 13% пациентов НЯ относились к общим нарушениям и реакциям в месте введения (девять пациентов отметили реакции повышенной индивидуальной чувствительности к компонентам препарата), у 36,9% – к заболеваниям пищеварительной системы (24 пациента отметили диспепсические явления), у 49,2% – к расстройствам нервной системы (32 пациента указывали на сонливость).

Обсуждение

Результаты масштабной всероссийской наблюдательной программы ПАРУС продемонстрировали эффективность и безопасность применения Проспекты в терапии УКН различного генеза у пациентов с хроническими соматическими заболеваниями в реальной клинической практике. Исходные клинические характеристики пациентов с УКН ($n = 10 919$) отражают высокую распространенность постановки диагнозов из рубрики I60–I69 «Цереброваскулярные заболевания» и относительно низкую – из рубрики G30–G32 «Другие дегенеративные болезни нервной системы» среди неврологов амбулаторного звена. Данные, полученные из кабинетов памяти и специализированных клиник, ориентированных на пациентов с КН, свидетельствует о меньшей частоте выявления ЦВЗ и большей – БА [2]. Пациенты с КН нейдегенеративного происхождения могут длительно наблюдаться с ошибочным диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии и при этом не получать противодементных препаратов, что негативно сказывается на прогнозе заболевания. В данном аспекте сложно переоценить роль максимально ранней диагностики БА, обеспечивающей своевременное начало лечения данного заболевания и замедление темпов его прогрессирования.

У пациентов с УКН на фоне ЦВЗ и вследствие БА среди сопутствующих соматических заболеваний с наибольшей частотой встречалась артериальная гипертензия, что может свидетельствовать о вовлечении мелких церебральных сосудов в патогенез развития КН.

Среди пациентов сосудистого профиля для терапии КН основными препаратами являлись нейрометаболические средства, препараты, улучшающие мозговое кровообращение, и другие препараты с ноотропным действием. Пациенты с дегенеративными заболеваниями центральной нервной системы в первую очередь для терапии КН получали Акаатинол Мемантин.

Улучшение когнитивных функций за относительно короткий промежуток времени приема Проспекты (четыре недели) отмечалось у большинства пациентов с диагнозами из рубрики «Цереброваскулярные заболевания», «Другие дегенеративные болезни нервной системы». В частности, приблизительно у трети наблюдалось полное восстановление когнитивных функций до уровня нормы. Значимое изменение среднего суммарного балла по шкале МоСА через четыре недели приема Проспекты у пациентов с ЦВЗ составило 2,6 балла, у пациентов с БА – 3,0 балла, что подтверждает положительное терапевтическое влияние препарата на КН различного генеза – сосудистого и нейродегенеративного у пациентов с сопутствующими соматическими заболеваниями. Влияние Проспекты на все уровни организации нейронных систем – клеточный, межклеточный, структурный и системный обуславливает эффективность препарата у пациентов с КН различного происхождения.



Подученный на фоне применения Проспекты результат в виде увеличения среднего балла по шкале МоСА превышает аналогичные результаты препаратов с ноотропным действием, назначаемых врачами в повседневной практике [22]. Более выраженное улучшение когнитивных функций в ходе терапии Проспектой наблюдалось у пациентов с КН нейродегенеративного генеза.

Значимое восстановление когнитивных функций при использовании Проспекты зафиксировано у пациентов со всеми выделенными сопутствующими соматическими заболеваниями. Наилучшее восстановление когнитивных функций имело место у пациентов с ожирением, недомоганием и утомляемостью.

Отрицательная зависимость изменения среднего балла по шкале МоСА в ходе четырехнедельной терапии Проспектой у пациентов с КН различного генеза от количества хронических соматических заболеваний отражает влияние патогенетических механизмов соматических расстройств на течение КН.

Учитывая большее количество сосудистых расстройств у лиц с КН на фоне сопутствующих соматических расстройств, можно констатировать, что ЦВЗ – преобладающая патология, лежащая в основе этих ассоциаций. Модификация факторов риска сосудистых заболеваний может быть полезна в целях предотвращения нарастания когнитивного дефицита.

Заключение

Принимая во внимание имеющиеся ограничения программы, в частности относительно небольшой срок наблюдения, необходимо проводить дальнейшие клинические исследования и наблюдательные программы для подтверждения полученных результатов.

К преимуществам наблюдательной программы ПАРУС относятся большое количество участников из разных регионов Российской Федерации и многоцентровой дизайн исследования, что позволило получить дополнительные данные о безопасности и эффективности препарата в реальной клинической практике. *

Конфликт интересов.

Исследование проведено при финансовой поддержке ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» (Москва, Россия). Проспекта – коммерческий препарат, производимый и реализуемый ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ». Патенты на технологию, которая использована для приготовления препарата Проспекта, принадлежат члену-корреспонденту РАН, д.м.н., профессору О.И. Эпштейну. Авторы получили грант исследователя от ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» на проведение наблюдательной программы. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного возможного конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Литература

1. Левин О.С., Чимагомедова А.Ш. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии. Психиатрия. 2018; 78: 158–166.
2. Левин О.С. Преддементные нейрокогнитивные нарушения у пожилых. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119 (9 2): 10–17.
3. Mills K.T., Stefanescu A., He J. The global epidemiology of hypertension. Nat. Rev. Nephrol. 2020; 16 (4): 223–237.
4. Carey R.M., Muntner P., Bosworth H.B., Whelton P.K. Prevention and control of hypertension: JACC health promotion series. J. Am. Coll. Cardiol. 2018; 72 (11): 1278–1293.
5. Iadecola C., Gottesman R.F. Neurovascular and cognitive dysfunction in hypertension. Circ. Res. 2019; 124 (7): 1025–1044.
6. Li J., Cesari M., Liu F., et al. Effects of diabetes mellitus on cognitive decline in patients with Alzheimer disease: a systematic review. Can. J. Diabetes. 2017; 41 (1): 114–119.
7. Muñoz-Rivas N., Méndez-Bailón M., Miguel-Yanes J.M., et al. Observational study of vascular dementia in the Spanish elderly population according to type 2 diabetes status: trends in incidence, characteristics and outcomes (2004–2013). BMJ Open. 2017; 7 (8): e016390.
8. Damiano R.F., Guedes B.F., de Rocca C.C., et al. Cognitive decline following acute viral infections: literature review and projections for post-COVID-19. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2022; 272 (1): 139–154.
9. Ceban F., Ling S., Lui L.M.W., et al. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. Brain Behav. Immun. 2022; 101: 93–135.
10. Padala K.P., Parkes C.M., Padala P.R. Neuropsychological and functional impact of COVID-19 on mild cognitive impairment. Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen. 2020; 35: 1533317520960875.
11. Muñoz L.S., Garcia M.A., Gordon-Lipkin E., et al. Emerging viral infections and their impact on the global burden of neurological disease. Semin. Neurol. 2018; 38 (2): 163–175.
12. Van Vliet N.A., van Heemst D., Almeida O.P., et al. Association of thyroid dysfunction with cognitive function: an individual participant data analysis. JAMA Intern. Med. 2021; 181 (11): 1440–1450.
13. Mooijjaart S.P., Du Puy R.S., Stott D.J. Association between levothyroxine treatment and thyroid-related symptoms among adults aged 80 years and older with subclinical hypothyroidism. JAMA. 2019; 322 (20): 1977–1986.
14. Feller M., Snel M., Moutzouri E. Association of thyroid hormone therapy with quality of life and thyroid-related symptoms in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2018; 320 (13): 1349–1359.
15. Вознюк И.А., Заваденко Н.Н., Камчатнов П.Р. и др. Итоги круглого стола: современные подходы к медикаментозной терапии когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021; 121 (8): 147–152.
16. Инструкция по медицинскому применению препарата Проспекта // grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0c47ac45-d055-4879-b8f3-bf6d2400318f (дата обращения 08.08.2022).



17. Tarasov S.A., Gorbunov E.A., Don E.S., et al. Insights into the mechanism of action of highly diluted biologics. *J. Immunology*. 2020; 205 (5): 1345–1354.
18. Woods K.N. New insights into the microscopic interactions associated with the physical mechanism of action of highly diluted biologics. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 13774.
19. Белова А.Н., Богданов Э.И., Вознюк И.А. и др. Терапия умеренных когнитивных расстройств в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта: результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021; 121 (5): 33–39.
20. Верткин А.Л. Когнитивные нарушения у пациентов с астенией после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19): особенности возникновения и подходы к лечению. Результаты наблюдательной программы. *Амбулаторный врач*. 2022; 63: 1–7 // ambdoc.ru/learning/electronic-bulletin/izbrannye-voprosy-vnutrenney-meditsiny-63/
21. Шварцман Г.И., Скоромец А.А., Живолупов С.А. 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): 82–88.
22. Guekht A., Skoog I., Edmundson S., et al. ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-blind Actovegin): a randomized controlled trial to assess the efficacy of Actovegin in poststroke cognitive impairment. *Stroke*. 2017; 48 (5): 1262–1270.

Therapy of Moderate Cognitive Impairment of Various Genesis in Patients with Chronic Somatic Diseases: Results of a Multicenter Open Prospective Observational Program (PARUS)

O.S. Levin, PhD, Prof.¹, V.V. Kovalchuk, PhD, Prof.², M.V. Putilina, PhD, Prof.³, O.A. Kicherova, PhD⁴, Zh.Yu. Chefranova, PhD, Prof.^{5,6}, S.Ye. Chuprina, PhD⁷, A.A. Firsov, PhD^{8,9}, I.N. Sharapova¹⁰, T.N. Sobina¹¹, I.R. Magdeev¹², O.G. Bogoslovskaya¹³, V.N. Dzhanashiya¹³, L.N. Babenko¹³

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

² N.A. Semashko City Hospital № 38, St. Petersburg

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁴ Tyumen State Medical University

⁵ Belgorod State Medical University

⁶ Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph

⁷ Voronezh Regional Clinical Hospital

⁸ Medical Center 'Immunity', Bronnitsy

⁹ Plekhanov Russian University of Economics

¹⁰ Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Training

¹¹ Clinical Hospital 'Russian Railways-Medicine', Samara

¹² City polyclinic № 6, Izhevsk

¹³ City Consulting and Diagnostic Center № 1, St. Petersburg

Contact person: Anatoly A. Firsov, afirs67@mail.ru

Introduction. Comorbid somatic diseases in patients with cognitive impairment (CI) of different genesis contribute to the development of cognitive deficit, complicate its course and the choice of optimal therapy. An effective measure to prevent the build-up of cognitive deficit is the use of nootropic drugs, one of which is Prospekta.

Material and methods. The prospective observational program PARUS, conducted in more than 60 cities of Russia, included 10 919 patients (mean age 61.2 ± 11.2 years) with mild cognitive impairment (MCI) of different genesis and chronic somatic diseases (CSD), who were prescribed the nootropic drug Prospekta 2 tablets 2 times daily for 4 weeks in addition to the existing therapy. The presence of MCI was confirmed using the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA), CSD – according to medical records, the genesis of CI – on the basis of complaints, history, clinical presentation of the disease. At the end of treatment the patients' condition was assessed by the Clinical Global Impression Efficacy Index (CGI-EI) and the safety of the therapy was evaluated.

Results. The baseline severity of cognitive impairment on the MoCA scale was 22.1 points. A total of 5411 (50.3%) patients had 2 or more CSD. Depending on whether the primary diagnosis was cerebrovascular disease (CVD) or neurodegenerative disease (Alzheimer's disease (AD)), all patients were divided into two groups: group 1 – CSD due to CVD ($n = 10\ 366$), group 2 – CSD due to AD ($n = 553$). A positive therapeutic response as clinically significant improvement of cognitive function after 4 weeks of Prospekta therapy was observed in 57.9% of group 1 patients, and in 54.6% of group 2 patients, including 18.3% and 19.5% of patients with cognitive function recovery to normal levels. During 4-week Prospekta therapy in Groups 1 and 2 a statistically significant increase in MoCA total score of 2.6 and 3.0, respectively ($p < 0.0001$) was observed. In patients with underlying CSD (obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension, etc.) the change in MoCA cumulative score was statistically significant compared to baseline ($p < 0.0001$). A total of 65 adverse events were recorded, of which 54 were mild, 5 were moderate and 6 were severe.

Conclusion. The nootropic drug Prospekta is effective and safe in the treatment of MCI of different genesis combined with chronic somatic diseases.

Key words: moderate cognitive impairment, cerebrovascular disease, Alzheimer's disease, chronic somatic diseases, Prospekta