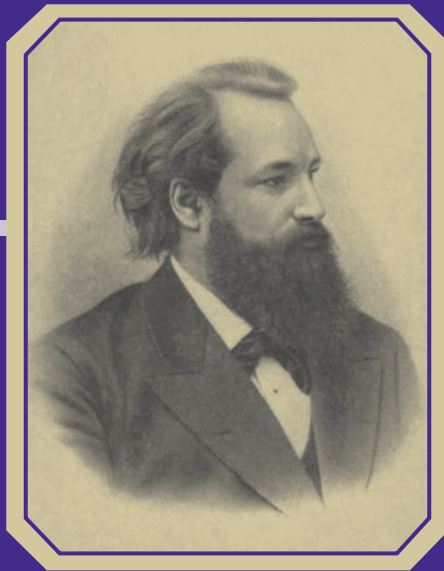


ISSN 1997-7298 (Print)
ISSN 2309-4729 (Online)

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 124



6'2024

Научно-практический журнал
Основан в 1901 г.

МЕДИА  СФЕРА

Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований эффективности препарата Проспекта в терапии сосудистых когнитивных нарушений разной степени выраженности

© В.А. ПАРФЕНОВ¹, А.Н. БОГОЛЕПОВА^{2,3}, Э.А. МХИТАРЯН^{2,4}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственной медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия;

⁴ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Провести метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по оценке эффективности препарата Проспекта в терапии сосудистых когнитивных нарушений (СКН) различной степени выраженности.

Материал и методы. В метаанализ включены результаты РКИ эффективности препарата Проспекта в терапии СКН, выраженность которых оценивалась по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA). В оценку объединенного эффекта были включены все публикации по результатам РКИ с двойным слепым плацебо-контролем, в которых были представлены данные оценки эффективности по шкале MoCA на уровне, достаточном для проведения дальнейшего статистического анализа. Основным результатом метаанализа получен для итоговых значений показателя эффективности в группах пациентов, получавших препарат Проспекта, в сравнении с группой плацебо.

Результаты. Метаанализ эффективности препарата Проспекта в терапии СКН различной степени выраженности проведен на основе данных 3 РКИ и 2 КИ с участием 12 701 пациента в возрасте от 18 лет и старше. При использовании метода «смешанных моделей» размер эффекта по конечной точке «изменение суммарного балла по шкале MoCA от исходного значения до значения на завершающем визите» составил 3,4 балла для препарата Проспекта (2,7 балла для плацебо, $p=0,0039$); по конечной точке «Δ между изменениями суммарного балла по шкале MoCA на фоне приема препарата Проспекта и плацебо» — 0,6736 балла ($p<0,0001$).

Заключение. Продемонстрировано статистически значимое улучшение когнитивных функций при оценке по шкале MoCA у пациентов с СКН на фоне применения препарата Проспекта.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные нарушения, умеренные когнитивные нарушения, деменция, метаанализ, Проспекта.

Информация об авторах:

Парфенов В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>

Боголепова А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>

Мхитарян Э.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9054-0881>

Автор, ответственный за переписку: Мхитарян Э.А. — e-mail: melen99@mail.ru

Как цитировать:

Парфенов В.А., Боголепова А.Н., Мхитарян Э.А. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований эффективности препарата Проспекта в терапии сосудистых когнитивных нарушений разной степени выраженности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(6):62–69. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412406162>

Meta-analysis of randomized controlled trials of the effectiveness of Prospekta in the treatment of vascular cognitive impairment of varying severity

© V.A. PARFENOV¹, A.N. BOGOLEPOVA^{2,3}, E.A. MKHITARYAN^{2,4}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To conduct a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to evaluate the efficacy of Prospekta in the treatment of SCI of varying severity.

Material and methods. The meta-analysis included the results of RCTs of the efficacy of Prospekta in the treatment of VCI, the severity of which was assessed using the Montreal Cognitive Scale (MoCA). The pooled effect estimate included all publications of double-blind, placebo-controlled RCTs that provided sufficient MoCA efficacy data to support further statistical analysis. The main result of the meta-analysis was obtained for the final values of the efficacy indicator in the groups of patients receiving the drug Prospekta, in comparison with the placebo group.

Results. A meta-analysis of the effectiveness of Prospekta in the treatment of SCI of varying severity was carried out based on data from 3 RCTs and 2 CTs involving 12.701 patients aged 18 years and older. When using the mixed models method, the effect size for the endpoint «change in total MoCA score from baseline to follow-up visit» was 3.4 points for Prospekta (2.7 points for placebo, $p < 0.0001$); for the end point «Δ between changes in the total score on the MoCA scale while taking Prospekta and placebo» — 0.6736 points ($p < 0.0001$).

Conclusion. A statistically significant improvement in cognitive function according to the MoCA scale was demonstrated in patients with VCI using the drug Prospekta.

Keywords: vascular cognitive impairment, mild cognitive impairment, dementia, meta-analysis, Prospekta.

Information about the authors:

Parfenov V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>

Bogolepova A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>

Mkhitarian E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9054-0881>

Corresponding author: Mkhitarian E.A. — e-mail: melen99@mail.ru

To cite this article:

Parfenov VA, Bogolepova AN, Mkhitarian EA. Meta-analysis of randomized controlled trials of the effectiveness of Prospekta in the treatment of vascular cognitive impairment of varying severity. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(6):62–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202412406162>

Когнитивные нарушения (КН), являются одной из наиболее частых причин инвалидности в пожилом возрасте [1, 2]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о прогрессирующем увеличении числа лиц пожилого возраста, что ведет к росту заболеваемости КН [3]. В связи этим актуален поиск новых методов лечения и профилактики КН, среди которых сосудистые КН (СКН) являются второй по распространенности причиной деменции после болезни Альцгеймера (БА) [4].

СКН характеризуются широким спектром клинических проявлений (расстройства памяти, внимания, управляющих функций, речи, ориентации, зрительно-конструктивных навыков) и различной выраженностью — от субъективных КН до сосудистой деменции [5, 6]. С развитием СКН ассоциированы 7 типов цереброваскулярной патологии: крупные инфаркты, лакунарные инфаркты, микроинфаркты, демиелинизация, артериолосклероз, церебральная амилоидная ангиопатия и расширение периваскулярных пространств [7, 8]. Диагностика СКН основывается на наличии КН, клинических и нейровизуализационных признаков цереброваскулярной патологии и исключения другой причины КН [9, 10]. У пациентов с СКН почти в $2/3$ случаев отмечаются морфологические проявления БА, а среди пациентов с БА примерно в $1/3$ случаев обнаруживаются существенные сосудистые поражения головного мозга [8, 11].

Терапия СКН подразумевает мультидисциплинарный подход, учитывающий как нейробиологические, так и клинические аспекты заболевания [12]. Механизмы сосудистого поражения, лежащие в основе КН, представляют комплексное взаимодействие между атеросклерозом, микроангиопатией и нарушениями церебральной гемодинамики [13], что требует интеграции данных клинической неврологии, ангионеврологии и нейрорадиологии. Веду-

щее значение при ведении пациентов с СКН имеют социально-психологические методы поддержки, направленные на стимулирование пациентов к активной социальной и бытовой активности, профилактика инсульта, коррекция факторов сердечно-сосудистого риска, обеспечение пациентам регулярной физической и умственной активности [14]. При сосудистой деменции могут использоваться ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы и блокатор глутаматных NMDA-рецепторов мемантин [15]. Для профилактики развития и прогрессирования КН эффективен комплексный подход, включающий регулярную физическую активность, диету, контроль факторов сердечно-сосудистого риска и когнитивный тренинг [16–18].

В лечении СКН используются различные стратегии, также направленные на коррекцию факторов сердечно-сосудистого риска, нормализацию метаболических процессов в нервной ткани и улучшение когнитивных функций [14]. Несмотря на имеющийся арсенал терапевтических средств, многие аспекты лечения СКН остаются недостаточно изученными, что подчеркивает потребность в поиске новых медикаментозных решений [10].

В этом контексте особый интерес представляет препарат Проспекта. В качестве действующего вещества в его состав входят аффинно очищенные модифицированные антитела к мозгоспецифическому белку S100 (S100B) [19], полученные с применением градуальной технологии [20]. Актуальность изучения препарата Проспекта при СКН обусловлена необходимостью расширения арсенала эффективных средств, способных модифицировать течение заболевания и повысить качество жизни пациентов.

Цель исследования — провести метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по оценке эффективности препарата Проспекта в терапии СКН различной степени выраженности.

Материал и методы

При подготовке метаанализа в качестве методологического шаблона использовался контрольный перечень элементов PRISMA [21]. Протокол метаанализа зарегистрирован в международном реестре систематических обзоров и метаанализов (PROSPERO, CRD42019131787).

Стратегия написания метаанализа основывалась на принципе PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcomes): «пациент» — пациенты любого пола в возрасте от 18 лет и старше с СКН разной степени выраженности; «вмешательство» — применение препарата Проспекта. Оценивалась эффективность препарата Проспекта, назначавшегося по 2 таблетки 2 раза в день. Схема назначения препарата Проспекта: 4 таблетки в сутки 6 мес, 4 таблетки в сутки 90 дней, 4 таблетки в сутки 1 мес, 4 таблетки в сутки 2 мес. «Сравнение» — применение плацебо по схеме приема препарата Проспекта. «Исходы» — в качестве конечной точки/критерия эффективности анализировалась динамика КН по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (The Montreal Cognitive Assessment, MoCA) — изменение суммарного балла по шкале MoCA между исходным значением и значением на завершающем визите у пациентов с СКН разной степени выраженности на фоне терапии препаратом Проспекта. Шкала MoCA валидирована и широко применяется для комплексной оценки когнитивных функций и диагностики умеренных КН (УКН) [22].

Критерии включения: проспективные РКИ, в которых сообщалось об эффективности препарата Проспекта, применяемого в качестве терапии СКН разной степени выраженности.

Критерии не включения: доклинические исследования, повторно опубликованные результаты РКИ и исследования с неполными данными, которые не могут быть использованы для статистического анализа.

Поиск литературы ограничен статьями, опубликованными на русском и английском языках. Ограничения по дате публикации отсутствовали.

Поиск литературы проведен с использованием баз данных PubMed¹, Medline², Кокрановского методологического реестра³, eLIBRARY.ru (РИНЦ)⁴ и в Государственном реестре лекарственных средств Минздрава России⁵, www.clinicaltrials.gov⁶.

Поисковые термины были следующими: «сосудистые когнитивные нарушения», а также синонимы СКН, в частности использование любого из следующих слов: «церебральная микроангиопатия», «гипертензивная энцефалопатия», «хроническое ишемическое нарушение мозгового кровообращения», «хроническая цереброваскулярная болезнь», а также «постинсультные когнитивные нарушения», «умеренные когнитивные нарушения», «деменция», «Проспекта», «рандомизированное контролируемое исследование». В базах данных поиск осуществлялся с внесени-

Таблица 1. Стратегия поиска, используемая в базе данных PubMed*

Table 1. Search strategy used in the PubMed* database

Номер	Поисковые термины
1	сосудистые когнитивные нарушения/ vascular cognitive impairment
2	церебральная микроангиопатия/ cerebral microangiopathy
3	гипертензивная энцефалопатия/ hypertensive encephalopathy
4	хроническое ишемическое нарушение мозгового кровообращения/ chronic ischemic cerebrovascular accident
5	хроническая цереброваскулярная болезнь/ chronic cerebrovascular disease
6	или 1—5
7	постинсультные когнитивные нарушения/ post-stroke cognitive impairment
8	умеренные когнитивные нарушения/ mild cognitive impairment
9	деменция/dementia
10	Проспекта/Prospekta/Prospecta
11	рандомизированное контролируемое исследование/randomized controlled trial
12	6, 7, 8, 9, 10, 11

Примечание. * — стратегия поиска была адаптирована в зависимости от требований электронных баз данных.

Note. * — search strategy was adapted depending on the requirements of electronic databases.

ем наименования препарата, типа исследования и заболевания на русском и английском языках (табл. 1). В метаанализ включены результаты РКИ эффективности препарата Проспекта в терапии СКН разной степени выраженности. Проспективное вмешательство должно быть случайным образом распределено между участниками РКИ.

Для анализа отбирались опубликованные релевантные РКИ, которые транслируют результаты изменения когнитивных функций по шкале MoCA на фоне приема препарата Проспекта в качестве терапии СКН. РКИ, найденные с использованием обозначенной стратегии поиска, независимо проверялись 2 авторами метаанализа для выявления исследований, которые потенциально соответствуют критериям включения, изложенным выше. Полный текст предварительно отобранных РКИ был извлечен и независимо оценен на соответствие требованиям протокола 2 членами группы проверки. Любые разногласия между ними по поводу приемлемости конкретных клинических исследований были разрешены путем обсуждения с 3-м рецензентом. Извлеченная информация включала: дизайн РКИ, демографические и базовые клинические характеристики пациентов, схему приема и длительность терапии, первичные критерии оценки эффективности, показатели набора пациентов, основные результаты. Недостающие сведения были запрошены у авторов РКИ. Детали отбора исследований отражены в блок-схеме PRISMA (рис. 1).

Методологическое качество включенных в метаанализ РКИ оценено с использованием инструмента оценки риска предвзятости/смещения в соответствии с Кокрейнов-

¹<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

²<https://medlineplus.gov>

³<https://www.cochrane.org>

⁴<https://elibrary.ru/>

⁵<https://grls.rosminzdrav.ru/>

⁶<https://clinicaltrials.gov>

ским справочником 5.1 (RoB 2.0 tool) [23]. В соответствии с рекомендациями Кокрейновского сотрудничества рассматривали параметры:

- размер выборки;
- протокол вмешательства;
- результаты;
- риски предвзятости/смещения (риск методологических ошибок, которые способствуют смещению результатов и снижению их достоверности).

С целью оценки рисков предвзятости/смещения каждого включенного РКИ оценивались наличие и метод рандомизации, наличие и тип ослепления, соответствие результатов конечным точкам, полнота представленности результатов, оценка риска предвзятости/смещения в РКИ как низкого, среднего, высокого и неопределенного [24, 25].

Статистический анализ. Для обработки данных использованы методы описательной статистики. Представлен описательный анализ результатов включенных РКИ, структурированный вокруг типа, содержания и результата вмешательства, характеристик целевых групп. Статистический анализ проведен с помощью метода смешанных моделей. Фиксированные факторы — «Препарат»

и «Препарат*РКИ», случайный фактор — «РКИ», ковариата — «суммарный балл по шкале MoCA на исходном визите» (табл. 2). С помощью метода LSMEANS рассчитывали 95% ДИ. Рассчитывали кокрейновскую Q-статистику (Cochran's Q), позволяющую с помощью проверки статистической гипотезы оценить степень однородности результатов исследований.

Результаты

Отбор исследований. Результаты поиска по ключевым словам (последняя поисковая сессия от 11.03.24) выявили наличие 34 публикаций в открытых источниках. После сверки на предмет наличия дубликатов в подборке осталось 26 статьи. В ходе изучения резюме или полных текстов статей были исключены 16 статей, так как они не соответствовали критериям включения. По результатам изучения текстов, полностью соответствовавших критериям включения, осталось 5 работ, данные которых включены в метаанализ (см. рис. 1).

Оценка риска предвзятости/смещения в исследованиях. Данные по оценке риска предвзятости/смещения в РКИ представлены в табл. 3.

Метод рандомизации и маскировка распределения препарата Проспекта/плацебо были описаны в РКИ 1—3. Процедура рандомизации проводилась с использованием автоматизированной интерактивной голосовой системы, посредством способа плавающих блоков случайным образом распределяющей пациентов в 2 группы. В данных РКИ количество поставляемого в исследовательские центры исследуемого препарата превышало число запланированных участников, что дополнительно маскировало распределение, так как исследователи не могли знать заранее, в какую именно из двух групп будет распределен каждый конкретный пациент. В каждом исследовании было использовано двойное ослепление. КИ 4, 5 были открытыми.

Во всех РКИ были представлены результаты в соответствии с заявленными конечными точками. Таким образом, дизайн всех включенных в метаанализ исследований соот-

Таблица 2. Основные параметры метода «смешанных моделей» метаанализа

Table 2. Main parameters of the «mixed models» meta-analysis method

Фактор	Num DF	Den DF	F	p
Суммарный балл по шкале MoCA на исходном визите	1	854	46,27	<0,0001
Препарат	1	854	17,50	<0,0001
Препарат*РКИ	4	854	3,89	0,0039

Примечание. Num DF (degree of freedom) — количество степени свободы в модели; Den DF (degree of freedom) — количество степеней свободы, связанное с ошибками модели; F — статистика F, связанная с моделью.

Note. Num DF (degree of freedom) — the number of degrees of freedom in the model; Den DF (degree of freedom) — the number of degrees of freedom associated with model errors; F — statistics F associated with the model.

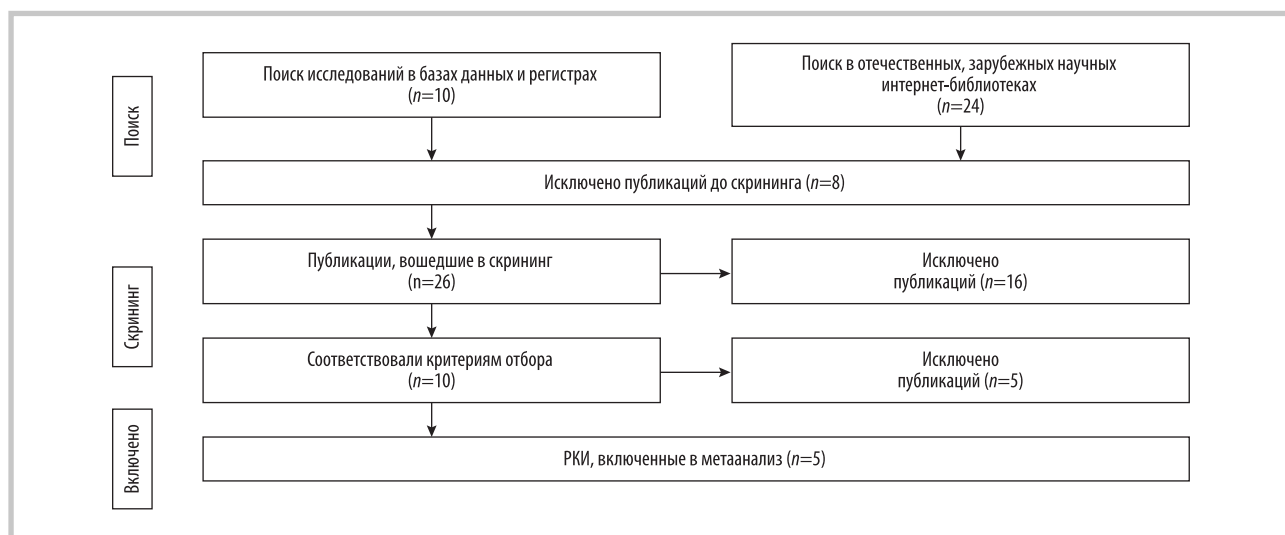


Рис. 1. Блок-схема отбора РКИ для включения/невключения в метаанализ.

Fig. 1. Scheme for selecting RCTs for inclusion/non-inclusion in meta-analysis.

Таблица 3. Результаты оценки риска предвзятости/смещения

Table 3. Risk of bias assessment results

Исследование	Метод рандомизации	Маскировка распределения (+/–)	Ослепление (+/–)/тип	Полнота представления результатов в соответствии с критериями эффективности в РКИ (+/–)
РКИ 1 [26]	Блоковая, ИГС	+	+ / двойное	+
РКИ 2 [27]	Блоковая, ИГС	+	+ / двойное	+
РКИ 3 [28]	Блоковая, ИГС	+	+ / двойное	+
КИ 4 [29]	Не указан	Нет данных	–	+
КИ 5 [30]	Не указан	Нет данных	–	+

Примечание. ИГС — интерактивная голосовая система.
Note. ИГС — interactive voice system.

Таблица 4. Основные характеристики включенных в метаанализ исследований

Table 4. Main characteristics of studies included in the meta-analysis

Исследование	Всего пациентов/принимали препарат Проспекта	Возраст	Плацебо (+/–)	Выраженность КН	Статус РКИ
РКИ 1 [26]	275/135	45–80 лет	+	ПИКН умеренной степени выраженности	Зарегистрировано в МЗ РФ
РКИ 2 [27]	399/204	60–85 лет	+	Деменция	Зарегистрировано в МЗ РФ
РКИ 3 [28]	245/122	40–75 лет	+	ПИКН умеренной степени выраженности	Зарегистрировано в МЗ РФ
КИ 4 [29]	11 541/10 919	18–80 лет	–	СКН умеренной степени выраженности	Инициативное
КИ 5 [30]	241/232	18–80 лет	–	СКН умеренной степени выраженности	Инициативное

ветствовал заявленным целям, а риск предвзятости/смещения по рассмотренным критериям оценен как низкий для РКИ 1–3, как неопределенный для КИ 4, 5 [25]. Результаты оценки риска предвзятости как «неопределенного» для КИ 4, 5 связаны с отсутствием подробной информации о рандомизации, маскировке распределения и методе ослепления.

Краткое описание включенных в метаанализ исследований. В метаанализ включены данные из 3 РКИ и 2 КИ с участием 12 701 пациента в возрасте от 18 до 85 лет, из них 520 пациентов участвовали в исследовании по оценке эффективности препарата в терапии постинсультных КН (ПИКН) умеренной степени выраженности (РКИ 1, 3), 399 — в терапии деменции (РКИ 2), 11 782 — в терапии УКН сосудистого генеза. РКИ 1–3 были двойными слепыми плацебо-контролируемыми в параллельных группах. КИ 4, 5 — открытого типа. Все исследования были проспективными и многоцентровыми, проведены на территории РФ (табл. 4).

В РКИ 1–5 режим дозирования препарата Проспекта соответствовал актуальной на момент проведения РКИ инструкции по медицинскому применению.

Результаты метаанализа РКИ эффективности препарата Проспекта в терапии СКН различной степени выраженности. Метаанализ эффективности препарата Проспекта в терапии СКН различной степени выраженности проведен на основе данных 3 РКИ и 2 КИ с участием 12 701 пациента в возрасте от 18 лет. Пациенты с СКН

включались в РКИ 1 спустя 3–6 мес после ишемического инсульта (ИИ), в РКИ 3 — в течение первых 72 ч после дебюта ИИ. В РКИ 3 пациенты с деменцией имели в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения. В КИ 4, 5 пациенты с УКН страдали хронической недостаточностью мозгового кровообращения. В РКИ 1–5 препарат Проспекта применялся на фоне базовой терапии, направленной на профилактику модифицируемых сосудистых факторов риска, среди которых антигипертензивные препараты, статины, антиагреганты, препараты, предназначенные для лечения сахарного диабета.

Для анализа показателя «изменение суммарного балла по шкале MoCA от исходного значения до значения на завершающем визите» были взяты данные 12 701 пациента из 3 РКИ и 2 КИ. Дополнительно оценен показатель «Δ между изменениями суммарного балла по шкале MoCA на фоне приема препарата Проспекта и плацебо».

Степень однородности результатов исследований оценивалась с помощью кокрейновской Q-статистики, значения I² и τ² составили Q=1,51, I²=0% и τ²=0 соответственно, что подтверждает отсутствие гетерогенности.

В среднем уменьшение выраженности СКН на фоне приема препарата Проспекта составило 3,4 балла по шкале MoCA против 2,7 балла на фоне плацебо (p=0,0039) (в 1,4 раза эффективнее, табл. 5, 6, рис. 2).

По результатам метаанализа препарат Проспекта продемонстрировал значимое превосходство в уменьшении тяжести СКН различной степени выраженности над плацебо.

Таблица 5. Метаанализ эффективности препарата Проспекта в терапии СКН различной степени выраженности по конечной точке «изменение суммарного балла по шкале МоСА от исходного значения до значения на завершающем визите»

Table 5. Meta-analysis of the effectiveness of the drug Prospekta in the treatment of VCI of varying severity according to the end point «change in the total score on the MoCA scale from the initial value to the value at the follow-up visit»

Исследование	М	LCL	UCL	p
РКИ 1, препарат Проспекта	3,9205	2,7607	5,0804	<0,0001
РКИ 1, Плацебо	3,2126	2,0503	4,3749	<0,0001
РКИ 3, препарат Проспекта	4,5378	3,3650	5,7106	<0,0001
РКИ 3, Плацебо	3,6533	2,4710	4,8356	<0,0001
РКИ 2, препарат Проспекта	1,7383	0,5980	2,8786	0,0029
РКИ 2, Плацебо	1,3098	0,1684	2,4512	0,0246
КИ 4, препарат Проспекта	2,5217	2,4843	2,5591	—
КИ 5, препарат Проспекта	3,1452	2,7669	3,5236	—
Общий эффект препарата Проспекта	3,3989	2,8842	3,9136	<0,0001
Общий эффект плацебо	2,7252	2,2076	3,2429	<0,0001

Примечание. Здесь и табл. 6: М — оценка эффекта. LCL — нижний 95% ДИ. UCL — верхний 95% ДИ.

Note. Here and in table 6: M — effect estimate. LCL — lower 95% confidence interval. UCL — upper 95% confidence interval.

Размер эффекта, отражающий сравнительный эффект, нормированный на стандартную ошибку данных, по критерию «изменение суммарного балла по шкале МоСА от исходного значения до значения на завершающем визите» был максимальным в РКИ 3 и РКИ 1 — 4,5 и 3,9 балла соответственно, и наименьшим — в РКИ 2 (см. рис. 2). Размер эффекта по критерию «разница между Δ препарата Проспекта и плацебо» был максимальным в РКИ 3 и 1, составил 0,88 и 1,7 балла соответственно, и наименьшим — в РКИ 2 (рис. 3).

Обсуждение

Широкая распространенность СКН требует использования эффективных терапевтических стратегий с убедительной доказательной базой. В связи с этим препарат Проспекта вызывает значительный интерес, поскольку его доказательная база сочетает высокий уровень доказательности данных с максимальным приближением к условиям реальной практики — 3 РКИ с двойным слепым плацебо-контролем [26—28], обладающие высоким уровнем убедительности данных с позиций доказательной медицины, и наблюдательные программы с участием более 11 тыс. пациентов [29, 30]. Применение препарата сопровождалось значительным улучшением когнитивных функций при сопоставлении с группой сравнения, получавшей плацебо вместе со стандартной терапией модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска, у пациентов с ПИКН [26]. Эти результаты подчеркивают значительный потенциал

Таблица 6. Метаанализ эффективности препарата Проспекта в терапии СКН различной степени выраженности по « Δ между изменениями суммарного балла по шкале МоСА на фоне приема препарата Проспекта и плацебо»

Table 6. Meta-analysis of the effectiveness of the drug Prospekta in the treatment of VCI of varying severity according to « Δ between changes in the total score on the MoCA scale while taking the drug Prospekta and placebo»

Исследование	М	LCL	UCL	p
Общий эффект	0,6736	0,3576	0,9897	<0,0001
РКИ 1	0,7079	0,1462	1,2696	0,0136
РКИ 2	0,4285	-0,03117	0,8881	0,0677
РКИ 3	0,8845	0,2748	1,4942	0,0045

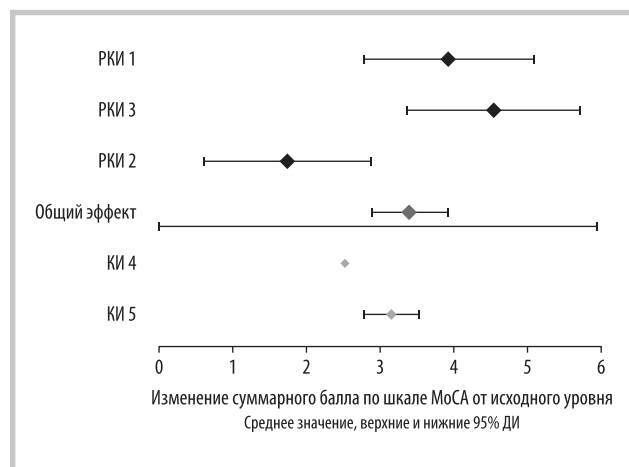


Рис. 2. Результаты метаанализа эффективности препарата Проспекта в терапии СКН различной степени выраженности по конечной точке «изменение суммарного балла по шкале МоСА от исходного значения до значения на завершающем визите».

Fig. 2. Results of a meta-analysis of the effectiveness of the drug Prospekta in the treatment of VCI of varying severity according to the end point «change in the total score on the MoCA scale from the initial value to the value at the follow-up visit».

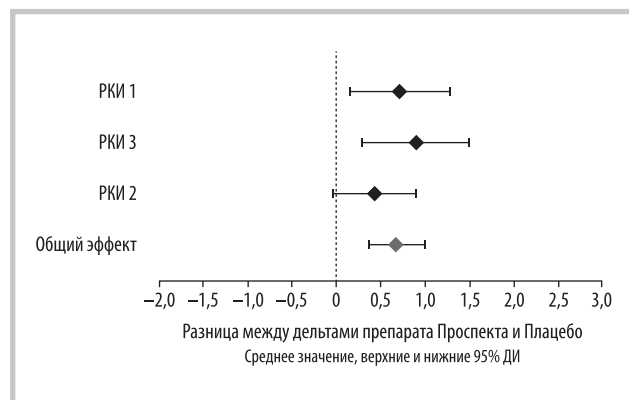


Рис. 3. Результаты метаанализа эффективности препарата Проспекта в терапии СКН различной степени выраженности по конечной точке «разница между Δ препарата Проспекта и плацебо».

Fig. 3. Results of a meta-analysis of the effectiveness of Prospekta in the treatment of VCI of varying severity according to the end point «difference between Δ of Prospekta and placebo».

препарата в ранней нейрореабилитации и профилактике развития стойкого когнитивного дефицита.

Аналогичные положительные эффекты были получены в РКИ с включением пациентов с ИИ в каротидной системе. Препарат Проспекта способствовал улучшению когнитивных функций при назначении в первые 3 сут после дебюта ИИ [28], что указывает на его высокую эффективность в критически важный период восстановления когнитивных функций.

В РКИ 3, сфокусированном на терапии поведенческих, психических и когнитивных нарушений у пациентов с сосудистой деменцией, применение препарата сопровождалось значительным улучшением состояния когнитивных и поведенческих функций, что свидетельствует о его положительном влиянии на общее качество жизни данной категории пациентов [27]. В настоящее время, по мнению экспертов, на стадии сосудистой деменции ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы и мемантин не столь эффективны, как при БА, а на стадии умеренных СКН нет эффективных лекарственных средств [15]. В нашей стране при СКН, которые часто расцениваются как дисциркуляторная энцефалопатия или хроническая ишемия головного мозга, применяются многие вазоактивные и ноотропные средства с невысоким уровнем доказательности.

Проспекта отличается своей способностью обеспечивать улучшение широкого спектра когнитивных и поведенческих функций, что было продемонстрировано в результате серии рандомизированных плацебо-контролируемых РКИ. Это делает ее предпочтительным препаратом выбора для комплексного подхода к лечению СКН. В контексте обсуждения значимости препарата Проспекта для клинической практики важно подчеркнуть, что успешное лечение СКН требует не только коррекции КН, но и минимизации сопутствующих факторов сердечно-сосудистого риска, которые способствуют прогрессированию заболевания.

Важно, что применение препарата Проспекта характеризуется хорошим профилем безопасности, что подтверж-

дается данными РКИ и опытом применения в реальной клинической практике [26–30]. Низкая частота нежелательных явлений делает препарат подходящим для длительного использования в терапии СКН, что особенно важно для пациентов с хроническими формами заболевания и высоким сосудистым риском.

Ограничением исследований, включенных в метаанализ, является то, что для оценки когнитивных функций использовалась только шкала МоСА вместо комплекса нейропсихологических тестов, не выделялись возможные патогенетические механизмы СКН.

Заключение

Доказательная база, подтверждающая эффективность и безопасность препарата вместе с потенциалом оказывать комплексное воздействие на механизмы развития СКН, выделяет препарат Проспекта как важное средство для улучшения качества жизни пациентов и восстановления когнитивных функций.

Авторы выражают благодарность биостатистикам и специалистам по обработке данных ООО «НПФ МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», которые внесли большой вклад в подготовку разделов «Статистическая методология», «Результаты».

The authors express their gratitude to the biostatisticians and data processing specialists of «MATERIA MEDICA HOLDING», who made a great contribution to the preparation of the sections «Statistical Methodology» and «Results».

Работа выполнена при поддержке ООО «НПФ МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ».

The work was carried out with the support of «MATERIA MEDICA HOLDING».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022;7(2):e105-125. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8)
- Cao Q, Tan CC, Xu W, et al. The Prevalence of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2020;73(3):1157-1166.
- Wolters FJ, Chibnik LB, Waziry R, et al. Twenty-seven-year time trends in dementia incidence in Europe and the United States. *Neurology*. 2020;95(5):e519-31. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010022>
- Wolters FJ, Ikram MA. Epidemiology of Vascular Dementia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(8):1542-1549. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.311908>
- Bir SC, Khan MW, Javalkar V, et al. Emerging Concepts in Vascular Dementia: A Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(8):105864. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105864>
- Парфенов В.А. Когнитивные нарушения после инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):22-27. Parfenov VA. Poststroke cognitive impairment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):22-27. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-22-27>
- Skrobot OA, Attems J, Esiri M, et al. Vascular cognitive impairment neuropathology guidelines (VCING): the contribution of cerebrovascular pathology to cognitive impairment. *Brain*. 2016;139(11):2957-2969. <https://doi.org/10.1093/brain/aww214>
- Парфенов В.А., Кулеш А.А. Цереброваскулярное заболевание с когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(9):121-130.
- Parfenov VA, Kulesh AA. Cerebrovascular disease with neurocognitive impairment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(9):121-130. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jneuro2021121091121>
- Biessels GJ. Diagnosis and treatment of vascular damage in dementia. *Biochim Biophys Acta BBA — Mol Basis Dis*. 2016;1862(5):869-877. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.11.009>
- Ip BY, Ko H, Lam BYK, et al. Current and Future Treatments of Vascular Cognitive Impairment. *Stroke*. 2024;55(4):822-839. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.044174>
- Sweeney MD, Montagne A, Sagare AP, et al. Vascular dysfunction — The disregarded partner of Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s Dement*. 2019;15:158-156. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.222>
- Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Гомзякова Н.А. и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10-3):6-137.

- Bogolepova AN, Vasenina EE, Gomzykova NA, et al. Clinical Guidelines for Cognitive Disorders in Elderly and Older Patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(10-3):6-137. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211036>
13. Кулеш А.А., Емелин А.Ю., Боголепова А.Н. и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):4-12. Kulesh AA, Emelin AY, Bogolepova AN, et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):4-12. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-4-12>
14. Парфенов В.А. Ведение пациента с когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):97-102. Parfenov VA. Management of patients with cognitive impairment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):97-102. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-1-97-102>
15. Farooq MU, Min J, Goshgarian C, et al. Pharmacotherapy for Vascular Cognitive Impairment. *CNS Drugs*. 2017;31(9):759-776. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0459-3>
16. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:2255-2263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60461-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60461-5)
17. Komulainen P, Tuomilehto J, Savonen K, et al. Exercise, diet, and cognition in a 4-year randomized controlled trial: Dose-Responses to Exercise Training (DR's EXTRA). *Am J Clin Nutr*. 2021;113(6):1428-1439. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab018>
18. Tainta M, Ecay-Torres M, de Arriba M, et al. GOIZ ZAINDU study: a FINGER-like multidomain lifestyle intervention feasibility randomized trial to prevent dementia in Southern Europe.; GOIZ ZAINDU study group. *Alzheimer's Res Ther*. 2024;16(1):44. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01393-z>
19. Инструкция по медицинскому применению препарата Проспекта. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно на 12.03.24. *Instructions for medical use of the drug Prospekta*. State register of medicines. (In Russ.). Available 12/03/2024. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=13b7d400-1129-44a7-b96a-26dc2e9c2fe0
20. Общая фармакопейная статья. Биологические лекарственные препараты, полученные на основе градуальной технологии <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-9/biologicheskie-lekarstvennyye-preparaty-poluchennyye-na-osnove-gradualnoy-tekhnologii/> (Доступно на 26.05.2024 г.). *General pharmacopoeial monograph. Biological medicinal practices tics based on civil engineering fundamentals* <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-9/biologicheskie-lekarstvennyye-preparaty-poluchennyye-na-osnove-gradualnoy-tekhnologii/> (Установлено на 26.05.2024 г.). (In Russ.).
21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Medicine*. 2021;18(3):e1003583. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003583>
22. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Ger Soc*. 2005;53(4):695-699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
23. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898. <https://doi.org/10.1136/bmj.14898>
24. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
25. Реброва О.Ю., Федяева В.К., Хачатрян Г.Р. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2015;1(19):9-17. Rebrova OYu, Fedyaeva VK, Khachatryan GR. Adaptation and validation of the questionnaire to assess the risk of systematic errors in randomized controlled trials. *Medical Technologies. Evaluation and Selection*. 2015;1(19):9-17. (In Russ.).
26. Белова А.Н., Богданов Э.И., Вознюк И.А. и др. Терапия умеренных когнитивных расстройств в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5):33-39. Belova AN, Bogdanov EI, Voznyuk IA, et al. Therapy of moderate cognitive impairment in the early recovery period of ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(5):33-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105133>
27. Ткачева О.Н., Мхитарян Э.А., Колыхалов И.В. др. Лечение когнитивных, поведенческих и психических нарушений у пациентов с сосудистой деменцией: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(7):41-49. Tkacheva ON, Mkhitaryan EA, Kolykhalov IV, et al. Treatment of cognitive, behavioral and mental disorders in patients with vascular dementia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(7):41-49. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312307141>
28. Хасанова Д.Р., Якупова А.А., Камчатнов П.Р. и др. Терапия когнитивных нарушений у пациентов с инфарктом мозга в системе внутренних сонных артерий: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(1):24-32. Khasanova DR, Yakupova AA, Kamchatnov PR, et al. Treatment of cognitive impairment in patients with cerebral infarction in the internal carotid arteries circulation system: results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):24-32. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1-24-32>
29. 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. Levin OS, Kovalchuk VV, Putilina MV, et al. Therapy of moderate cognitive impairment of various origins in patients with chronic somatic diseases: results of a multicenter open prospective observational program (PARUS). *Effective pharmacotherapy*. 2022;18(43):78-83. (In Russ.).
30. 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):88-94. 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. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(8):88-94. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212208188>

Поступила 16.04.2024

Received 16.04.2024

Принята к печати 17.04.2024

Accepted 17.04.2024