
Лечение когнитивных, поведенческих и психических нарушений у пациентов с сосудистой деменцией: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования

О.Н. ТКАЧЕВА^{1,2}, Э.А. МХИТАРЯН^{1,2}, И.В. КОЛЫХАЛОВ³, А.Н. БЕЛОВА⁴, О.В. КОЛОКОЛОВ⁵, Л.Г. ЗАСЛАВСКИЙ⁶, Н.М. ХАСАНОВА⁷, Л.Р. АХМАДЕЕВА⁸, Э.И. БОГДАНОВ⁹

¹ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

⁵ФГОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

⁹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности препарата Проспекта в лечении когнитивных, поведенческих и психических нарушений у пациентов с сосудистой деменцией (СоД).

Материал и методы. В двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах были включены 406 пациентов в возрасте 60—85 лет с диагнозом «сосудистая деменция» легкой/умеренной степени тяжести (10—24 балла по шкале Mini-Mental State Examination, MMSE), без признаков депрессии (сумма баллов ≤ 10 по Cornell Scale for Depression in Dementia, CSDD). На визите 1 был проведен сбор жалоб и анамнеза, регистрация показателей жизненно-важных функций, оценка когнитивных нарушений с использованием опросников MMSE и MoCA, заполнение опросников NPI-C и CSDD, а также проведена МРТ головного мозга. Пациенты были рандомизированы в две группы: в 1-й группе получали препарат Проспекта (группа Проспекта) по 2 табл 2 раза/сут в течение 24 нед, а во 2-й группе — плацебо (группа Плацебо) в соответствии со схемой исследуемого препарата.

Результаты. Между группами не было различий по демографическим и исходным клиническим характеристикам. Применение препарата Проспекта в течение 24 нед уменьшало когнитивные нарушения у пациентов с сосудистой деменцией по сравнению с группой Плацебо. Значения по шкале MoCA у пациентов группы Проспекта увеличились с $17,0 \pm 3,6$ [$17,1 \pm 3,6$] до $20,5 \pm 4,7$ [$20,4 \pm 4,7$] баллов, в то время как в группе Плацебо они увеличились с $17,3 \pm 3,7$ [$17,3 \pm 3,8$] до $19,2 \pm 4,9$ [$19,2 \pm 5,0$] баллов. Значения по шкале NPI-C в группе Проспекта уменьшились с $57,0 \pm 26,7$ [$56,7 \pm 25,4$] до $39,8 \pm 23,6$ [$39,8 \pm 23,5$] баллов и с $55,5 \pm 25,5$ [$55,3 \pm 24,4$] до $42,8 \pm 27,6$ [$42,3 \pm 25,3$] в группе Плацебо. Разница значений среднего балла по шкале MoCA и NPI-C между группами была статистически значима.

Заключение. Препарат Проспекта является эффективным и безопасным средством в лечении когнитивных, поведенческих и психических нарушений у пациентов с СоД.

Ключевые слова: сосудистая деменция, когнитивные нарушения, плацебо-контролируемое исследование, Проспекта.

Как цитировать:

Ткачева О.Н., Мхитарян Э.А., Колыхалов И.В., Белова А.Н., Колоколов О.В., Заславский Л.Г., Хасанова Н.М., Ахмадеева Л.Р., Богданов Э.И. 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):1–9.

Treatment of cognitive, behavioral and mental disorders in patients with vascular dementia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial

O.N. TKACHEVA^{1,2}, E.A. MKHITARYAN^{1,2}, I.V. KOLYKHALOV³, A.N. BELOVA⁴, O.V. KOLOKOLOV⁵, L.G. ZASLAVSKY⁶, N.M. KHASANOVA⁷, L.R. AKHMADEEVA⁸, E.I. BOGDANOV⁹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Mental Health Research Center, Moscow, Russia;

⁴Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

⁵Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

⁶Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

⁷Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;

⁸Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

⁹Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Objective. Evaluation of the efficacy and safety of Prospekt in the treatment of cognitive, behavioral and mental disorders in patients with vascular dementia (VSD).

Material and methods. In a double-blind, placebo-controlled, parallel-group randomised clinical trial, 406 patients aged 60—85 years old with a diagnosis of mild/moderate vascular dementia (10—24 on the Mini-Mental State Examination (MMSE)) and without signs of depression (Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD) scores ≤ 10) were included. At Visit 1, complaints and medical history were collected, vital signs were recorded, cognitive impairment was assessed using MMSE and MoCA, NPI-C and CSDD were completed, and an MRI brain scan was performed. Patients were randomised into two groups: patients in group 1 received Prospekta in a dosage of 2 tablets two times a day for 24 weeks, and patients in group 2 received Placebo according to the study drug regimen.

Results. Patients in both groups had no differences in demographic and baseline clinical characteristics. Administration of Prospekta for 24 weeks reduced cognitive impairment in patients with vascular dementia compared to the placebo group. The mean MoCA score increased from 17.0 ± 3.6 [17.1 ± 3.6] to 20.5 ± 4.7 [20.4 ± 4.7] in patients treated with Prospekta, whereas it increased from 17.3 ± 3.7 [17.3 ± 3.8] to 19.2 ± 4.9 [19.2 ± 5.0] in the Placebo group. Treatment with the medication also reduced the severity of neuropsychiatric symptoms as measured by the NPI-C scale. The mean score on this scale decreased from 57.0 ± 26.7 [56.7 ± 25.4] to 39.8 ± 23.6 [39.8 ± 23.5] in the Prospekta group and from 55.5 ± 25.5 [55.3 ± 24.4] to 42.8 ± 27.6 [42.3 ± 25.3] in the Placebo group. The difference in mean MoCA and NPI-C scores between the Prospekta and Placebo groups was statistically significant.

Conclusion. Prospekta is an effective and safe drug for treating cognitive, behavioural and mental disturbances in patients with vascular dementia.

Keywords: vascular dementia, cognitive impairment, placebo-controlled study, Prospekta.

To cite this article:

Tkacheva ON, Mkhitaryan EA, Kolykhalov IV, Belova AN, Kolokolov OV, Zaslavsky LG, Khasanova NM, Akhmadeeva LR, Bogdanov EI. 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 = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(7):1–9. (In Russ.).

Деменция — одна из основных причин инвалидности пожилых людей, ею страдает около 47,5 млн человек в мире. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения ожидается, что к 2030 г. число пациентов с деменцией возрастет до 82 млн [1–3], к 2050 г. — до 152 млн. Деменция представляет собой сложный синдром, связанный с когнитивными, поведенческими и нейропсихиатрическими симптомами (НПС). Текущие диагностические критерии указывают на когнитивные нарушения (КН) и прогрессирующее снижение когнитивных функций как ключевые признаки деменции [4]. До 90% пациентов с деменцией

страдают также от НПС, которые способствуют увеличению нагрузки на лиц, осуществляющих уход за пациентами, и приводят к снижению качества жизни [5, 6]. НПС включают изменения поведения, восприятия и расстройства настроения.

Сосудистая деменция (СоД) является второй по распространенности причиной деменции после болезни Альцгеймера (БА): на БА приходится до 70% случаев деменции, на СоД — 20% [7]. Распространенность смешанной деменции, которая является результатом множественной этиологии со смешанной сосудистой, бета-амилоидной

и тау-патологией, достигает 30% [8, 9]. Патогенез повреждения головного мозга при СоД сложен и включает множество нейронных и сосудистых нарушений. Предполагаемые механизмы включают атеросклероз, заболевания мелких сосудов головного мозга, церебральную гипоперфузию, окислительный стресс и нейровоспаление, эндотелиальную дисфункцию и нарушение гематоэнцефалического барьера [10]. Новые данные свидетельствуют о том, что нейромедиаторная дегенерация влияет на снижение когнитивных функций при СоД [11].

Тенденция разработки лекарственных препаратов для лечения СоД изменилась с течением времени вследствие понимания патофизиологии заболевания и достижений в его диагностике. Исследований новых препаратов для улучшения когнитивных функций или облегчения НПС при СоД гораздо меньше, чем при БА. Разработка лекарственных средств для лечения пациентов с СоД сочетается с изучением препаратов, направленных на терапию цереброваскулярных заболеваний.

В качестве перспективного средства для лечения когнитивных и НПС при СоД можно рассматривать ноотропный препарат Проспекта (ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», Россия). Проспекта модифицирует функциональную активность мозгоспецифического белка S-100, улучшает интегративную деятельность головного мозга на всех уровнях организации нейронных систем (клеточном, межклеточном, структурном и системном) [12, 13]. Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования (РКИ) продемонстрировали значимое уменьшение выраженности КН в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта в виде увеличения среднего балла по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) на 3,9 балла в течение 24 нед терапии при приеме Проспекты против 3,1 балла у больных, получавших плацебо ($p=0,02$) [14].

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности препарата Проспекта в лечении когнитивных, поведенческих и психических нарушений у пациентов с СоД.

Материал и методы

Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ в параллельных группах проводилось с декабря 2020 г. по июнь 2022 г. в Российской Федерации на базе 35 клинических центров, в соответствии с Федеральным законом от 12.04.10 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с доп.), ГОСТ Р 52379—2005 «Надлежащая клиническая практика», Guideline for Good Clinical Practice, E6 (R1, R2), правилами надлежащей клинической практики, утвержденными приказом Министерства здравоохранения (МЗ) РФ от 01.04.16 №200н, Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Основанием для проведения клинических исследований (КИ) являлось разрешение МЗ РФ №437 от 21.08.20 РКИ одобрено экспертным советом по этике при МЗ РФ и независимыми Этическими комитетами для каждого исследовательского центра.

Критерии включения: пациенты обоего пола в возрасте от 60 до 85 лет; установленный диагноз «сосудистая деменция», подтвержденный критериями NINDS- AIREN [2];

суммарные значения по MoCA <26; легкая/умеренная выраженность СоД (10—24 балла по шкале оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE); значения по доменам «Агрессия» и «Возбуждение» по нейропсихиатрическому опроснику — шкале клинической оценки (Neuropsychiatric Inventory Clinician, NPI-C) ≥ 14 баллов; отсутствие депрессии (≤ 10 баллов по шкале Cornell для оценки депрессии при деменции (Cornell Scale for Depression in Dementia, CSDD).

Критерии невключения: кровоизлияние в головной мозг, опухоли головного мозга, вызвавшие развитие деменции; БА, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, мультисистемная атрофия, болезнь Крейтцфельда—Якоба, болезнь Пика, кортикобазальная дегенерация; черепно-мозговая травма, сопровождающаяся нарушением сознания, ушиб головного мозга; деменция, обусловленная интоксикацией, полиорганной недостаточностью или метаболическими нарушениями (хронический гипотиреоз, декомпенсированный сахарный диабет, авитаминозы и др.); иные психиатрические заболевания (психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ, шизофренией, шизотипическими состояниями и бредовыми расстройствами); умственная отсталость; воспалительные поражения головного мозга со стойким неврологическим дефицитом.

За 1 мес до включения в исследование, а также в ходе проведения исследования, не разрешалась любая терапия, способная повлиять на когнитивный и психический статус пациента, в том числе антихолинэргические средства, антипсихотические препараты, анксиолитики, снотворные и седативные средства, антидепрессанты, психостимуляторы, ноотропные препараты, препараты для лечения деменции, а также другие лекарственные средства для лечения заболеваний ЦНС, в том числе парасимпатомиметики и препараты для устранения головокружения. Актвегин, пентоксифиллин, нимодипин, этилметилгидроксипиридина сукцинат, цитиколин также не разрешалось употреблять во время РКИ.

До включения в исследования все пациенты подписывали информированное согласие на участие в КИ. На этапе скрининга оценивались КН и тяжесть СоД по шкалам MoCA и MMSE, выраженность поведенческих и психических нарушений по шкале NPI-C, отсутствие депрессии по шкале CSDD. Пациенту проводилась MPT головного мозга с оценкой нейровизуализационных признаков цереброваскулярного заболевания, включая множественные инфаркты в бассейне крупных сосудов, или одиночный инфаркт в стратегически важной зоне (угловая извилина, таламус, базальные ядра или бассейн передней либо задней мозговых артерий), а также множественные лакуны в области базальных ядер или белого вещества, или значительное поражение перивентрикулярного белого вещества, или сочетание вышеуказанных поражений (согласно критериям вероятной сосудистой деменции по NINDS-AIREN). Регистровались терапия сопутствующих заболеваний и базовая терапия.

После окончания скрининга и включения пациента в исследование проводили рандомизацию пациентов в две группы с помощью интерактивной голосовой системы с веб-доступом в соотношении 1:1. Система автоматически присваивала пациенту уникальный код, который не менялся в ходе исследования, и случайным образом распре-

делала в одну из групп терапии (Перспекта или Платцебо), а также указывала номер упаковки исследуемого препарата, которая должна была быть выдана пациенту. Пациенты 1-й группы принимали препарат Перспекта по 2 табл 2 раза в день в течение 24 нед, пациенты 2-й группы — платцебо по схеме приема препарата Перспекта. В РКИ применялся двойной слепой платцебо-контроль. Таблетки Перспекты и платцебо не различались по виду и органолептическим свойствам. Препарат Перспекта поставлялся в упаковке, не несущей на себе информации, указывающей на содержащееся действующее вещество. Участники, исследователи, сотрудники исследовательских центров и команда спонсора не были информированы о назначенной исследуемой терапии. Лечение и период наблюдения продолжались в течение 24 нед.

На протяжении исследования пациенты получали базовую терапию, направленную на лечение основного заболевания и вторичную профилактику инсульта, включающую антигипертензивные препараты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, α - и β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, диуретики, антиагреганты, антикоагулянты, статины, препараты для лечения сахарного диабета.

На 24 нед лечения оценивались выраженность КН по шкале MoCA, поведенческих и психических нарушений по шкале NPI-S, терапевтические и побочные эффекты терапии по шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Efficacy Index, CGI-EI). Для оценки безопасности на протяжении исследования регистрировали наличие и характер нежелательных явлений (НЯ), их интенсивность (степень тяжести), связь с приемом препарата, исход. Исходно и по завершении терапии оценивали показатели жизненно важных функций.

Первичным критерием оценки эффективности являлось изменение среднего балла по шкале MoCA через 24 нед терапии, вторичным критерием — изменение среднего балла по шкале NPI-S через 24 нед терапии. В качестве дополнительных критериев оценки эффективности оценивались: изменение среднего балла по шкале MoCA через 12 нед терапии; изменение среднего балла по шкале NPI-S через 12 нед терапии и средний балл шкалы CGI-EI через 24 нед терапии.

В исследование включили 406 пациентов, рандомизировали 399 (после прохождения процедур скрининга данные 7 пациентов не соответствовали критериям включения) (рис. 1). Intention-to-treat (ITT) анализ эффективности проводили на основании результатов лечения и наблюдения

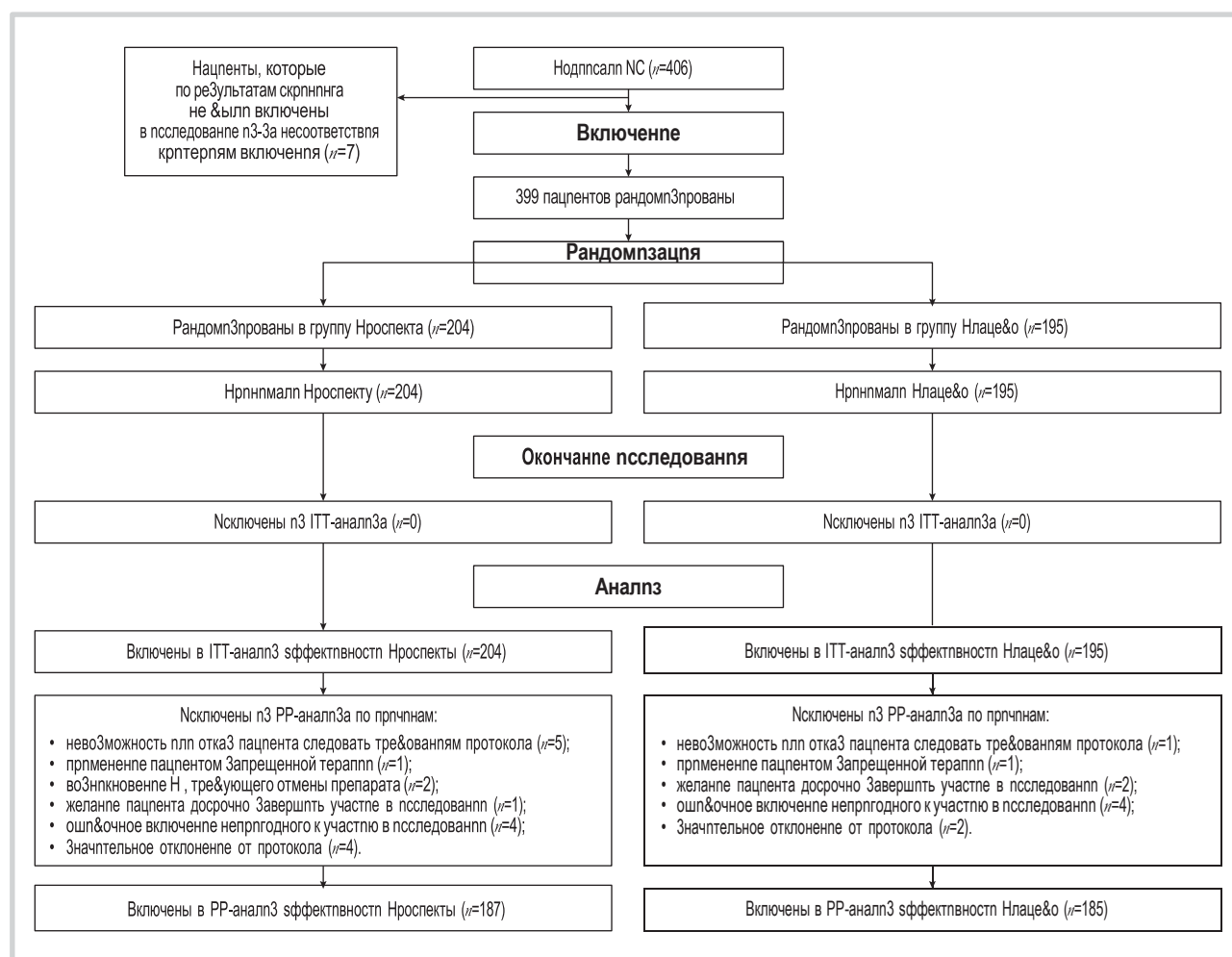


Схема движения пациентов в ходе исследования.

Patient movement during the study.

выборки Full analysis set (FAS), включавшей 399 пациентов: в группе Проспекта — 204 пациента, в группе Плацебо — 195. Из анализа в соответствии с протоколом (Per protocol или PP-анализа) исключены 27 пациентов. Выборку для PP-анализа составили 372 пациента: 187 в группе Проспекта и 185 — в группе Плацебо. Результаты PP-анализа приведены в квадратных скобках.

Статистический анализ. Расчет размера выборки для анализа эффективности проводился с учетом данных РКИ о влиянии препаратов с ноотропным эффектом на когнитивные, поведенческие и психические нарушения при СoД, исходя из предположения о том, что через 24 нед средняя разница изменения суммарного балла шкалы MoCA между двумя группами составит 1,3 балла при стандартном отклонении 3,53 балла. Величина ошибки первого рода составит не более 0,05. Размер выборки из 406 пациентов считался достаточным для выявления значимой групповой разницы не менее 20% между изменением суммарного балла шкалы MoCA через 24 нед лечения с уровнем вероятности (ошибка первого рода) альфа=0,05 и мощностью 80%. В исследовании был предусмотрен один промежуточный анализ. Распределение ошибки первого рода в соответствии с функцией траты ошибки О'Брайена—Флеминга, второго рода — в соответствии с функцией Покока. Возможна ранняя остановка исследования как в связи с принятием, так и отвержением нулевой гипотезы.

Обработка данных проводилась с использованием статистического пакета SAS-9.4 (Statistical Analysis System, США). Применялись методы частотного анализа (точный критерий Фишера); анализ непрерывных переменных осу-

ществлялся с использованием непараметрического критерия Вилкоксона или *t*-критерия Стьюдента, в зависимости от результата проверки на нормальность с помощью критерия Шапиро—Уилка; многофакторный анализ непрерывных и полиномиальных переменных проводился с помощью дисперсионного анализа для повторных измерений (Repeated Measures ANOVA, PROC MIXED).

Результаты

Группы не имели различий по демографическим (табл. 1) и исходным клиническим (табл. 2) характеристикам. Пациенты обеих групп имели легкую/умеренную выраженность деменции, которая проявлялась забывчивостью в отношении недавних событий, нарушением ориентации в пространстве, возрастающими трудностями в общении, потребностью в помощи ухода за собой, потерей желания узнавать что-то новое. Исходные значения по шкале MMSE в группе Проспекта составили 19,8±3,0 [19,8±3,0], в группе Плацебо — 19,8±2,9 [19,7±2,9] баллов; по шкале MoCA — 17,0±3,6 [17,1±3,6] и 17,3±3,7 [17,3±3,8] баллов соответственно. В исследование были включены пациенты с отсутствием депрессии по шкале CSDD. Симптомы агрессии и возбуждения проявлялись в виде сопротивления при оказании помощи другими людьми, тяги к накопительству, суетливого, назойливого, конфликтного поведения, попыток совершать опасные поступки (см. табл. 2).

У 99,0% [100,0%] пациентов группы Проспекта и 97,9% [97,8%] — группы Плацебо имелось не менее одного сопутствующего заболевания ($p=0,44$ [$p=0,06$]). Заболевания со-

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов

Table 1. Demographic characteristics of patients

FAS/ITT-анализ	Группа Проспекта, n=204	Группа Плацебо, n=195	Всего, n=399	Статистика
Возраст, годы				
<i>M</i> ± <i>SD</i>	71,9±7,0	72,7±6,9	72,3±6,9	<i>Z</i> =1,32;
<i>Me</i>	71	72	72	<i>p</i> =0,19
<i>Min</i>	60	60	60	
<i>Max</i>	85	85	85	
<i>Q</i> ₁ – <i>Q</i> ₃	66–78,5	68–79	67–79	
Пол, n (%)				
мужской, n (%)	55 (27,0)	54 (27,7)	109 (27,3)	<i>p</i> =0,91
женский, n (%)	149 (73,0)	141 (72,3)	290 (72,7)	
PP-анализ	Группа Проспекта, n=187	Группа Плацебо, n=185	Всего, n=372	Статистика
Возраст, годы				
<i>M</i> ± <i>SD</i>	71,9±7,0	72,5±6,8	72,2±6,9	<i>Z</i> =0,93;
<i>Me</i>	71	72	71	<i>p</i> =0,35
<i>Min</i>	60	60	60	
<i>Max</i>	85	85	85	
<i>Q</i> ₁ – <i>Q</i> ₃	66–78	68–79	67–79	
Пол, n (%)				
мужской, n (%)	51 (27,3)	51 (27,6)	102 (27,4)	<i>p</i> =0,00
женский, n (%)	136 (72,7)	134 (72,4)	270 (72,6)	

Примечание. Сравнение групп по полу проводилось с помощью точного критерия Фишера.
Note. Groups were compared by gender using Fisher's exact test.

Таблица 2. Исходные клинические характеристики пациентов

Table 2. Baseline clinical characteristics of patients

Показатель	FAS/ИТТ-анализ, n=399		PP-анализ, n=372	
	группа Проспекта	группа Плацебо	группа Проспекта	группа Плацебо
Средний балл шкалы MMSE				
M±SD	19,8±3,0	19,8±2,9	19,8±3,0	19,7±2,9
Me	20	20	20	20
Мин—макс	11—24	11—24	11—24	11—24
Q ₁ —Q ₃	18—22	18—22	18—22	18—22
n	203	191	187	181
Статистика	Z=0,18; p=0,86		Z=0,50; p=0,62	
Средний балл шкалы CSDD				
M±SD	5,8±2,4	5,7±2,5	5,8±2,4	5,7±2,5
Me	6	6	6	6
Мин—макс	0—10	0—10	0—10	0—10
Q ₁ —Q ₃	4—8	4—8	4—8	4—8
n	204	195	187	185
Статистика	Z=0,15; p=0,88		Z=0,07; p=0,94	
Средний балл шкалы MoCA				
M±SD	17,0±3,6	17,3±3,7	17,1±3,6	17,3±3,8
Me	17	18	17	18
Мин—макс	15—20	15—20	15—20	15—20
Q ₁ —Q ₃	16,5—17,5	16,8—17,9	16,6—17,6	16,8—17,9
n	204	195	187	185
Статистика	Z=0,63; p=0,53		Z=0,40; p=0,69	
Средний балл шкалы NPI-C, домены «Агрессия» и «Возбуждение»				
M±SD	17,5±4,5	17,1±4,0	17,5±4,1	17,2±3,8
Me	16	16	16	16
Мин—макс	4—43	6—36	14—34	14—36
Q ₁ —Q ₃	15—19	15—19	15—19	15—18
n	202	195	187	185
Статистика	Z=0,45; p=0,65		Z=0,58; p=0,56	
Средний балл шкалы NPI-C				
M±SD	57,0±26,7	55,5±25,5	56,7±25,4	55,3±24,4
Me	53,5	52	54	52
Мин—макс	39—69	38—67	39—69	38—67
Q ₁ —Q ₃	53,3—60,7	51,9—59,1	53,0—60,3	51,7—58,8
n	202	195	187	185
Статистика	Z=0,60; p=0,55		Z=0,57; p=0,57	

Примечание. Данные анализировались с помощью критерия Вилкоксона.

Note. Data were analyzed using the Wilcoxon test.

судов имелись у 96,6% [97,3%] пациентов группы Проспекта и у 93,8% [94,1%] группы Плацебо. Заболевания сердца встречались с частотой 46,6% [48,1%] и 48,2% [48,6%] в группе Проспекта и в группе Плацебо соответственно, болезни нервной системы — 47,5% [48,7%] и 45,1% [44,9%], расстройства метаболизма и питания — 33,3% [33,2%] и 27,7% [27,0%], заболевания мышечной, скелетной и соединительной ткани — 23,0% [24,1%] и 26,7% [26,5%], болезни органа зрения — 21,6% [22,5%] и 22,6% [23,2%], желудочно-кишечного тракта — 21,1% [22,5%] и 17,9% [17,8%], гепатобилиар-

ной системы — 12,3% [12,8%] и 7,2% [7,0%], инфекционные болезни — 7,8% [8,6%] и 11,3% [11,9%] в группе Проспекта и в группе Плацебо соответственно. Остальные заболевания встречались с меньшей частотой.

Препараты сопутствующей терапии получали 96,6% [96,8%] пациентов группы Проспекта и 96,9% [96,8%] — группы Плацебо (p=1,0 [p=1,0]), в том числе препараты, действующие на ренин-ангиотензиновую систему (78,9% [78,6%] и 81,5% [80,5%]), антитромботические препараты (53,9% [54,0%] и 48,2% [48,1%]), β-адреноблокаторы

(42,6% [43,3%] и 39,0% [39,5%]), гиполлипидемические препараты (32,4% [32,1%] и 33,3% [33,5%]), диуретики (19,1% [18,2%] и 15,9% [15,7%]), блокаторы кальциевых каналов (15,7% [16,6%] и 11,8% [11,4%]), препараты для лечения заболеваний сердца (6,4% [6,4%] и 1,5% [1,1%]), противовоспалительные и противоревматические препараты (5,9% [5,9%] и 4,1% [3,8%]), анальгетики (4,9% [3,2%] и 4,1% [4,3%]). Лекарственные средства других фармакологических групп пациенты принимали с меньшей частотой. По числу сопутствующих заболеваний ($p=0,44$ [$p=0,06$]) и применению препаратов сопутствующей терапии ($p=1,00$ [$p=1,00$]) группы не имели значимых различий.

К окончанию 24 нед лечения в группе Проспекта наблюдалось увеличение значений по шкале MoCA с $17,0 \pm 3,6$ [$17,1 \pm 3,6$] до $20,5 \pm 4,7$ [$20,4 \pm 4,7$] баллов, в группе Плацебо — с $17,3 \pm 3,7$ [$17,3 \pm 3,8$] до $19,2 \pm 4,9$ [$19,2 \pm 5,0$] баллов. В группе Проспекта отмечен прирост показателей по шкале MoCA через 24 нед лечения на $3,3 \pm 3,1$ [$3,3 \pm 3,1$], в группе Плацебо — на $1,9 \pm 3,1$ [$1,9 \pm 3,1$] балла; разница значений по шкале MoCA в двух группах составила $1,41 \pm 3,12$ [$1,39 \pm 3,12$] балла ($p < 0,0001$ [$p < 0,0001$]). Доля пациентов с уменьшением выраженности КН, оцениваемых по шкале MoCA, через 24 нед терапии в группе Проспекта составила 69,1% [72,2%] (против 53,9% [55,7%] — в группе Плацебо ($p=0,002$ [$p=0,0012$])).

К окончанию 24 нед лечения в группе Проспекта выявлено снижение значений по шкале NPI-C с $57,0 \pm 26,7$ [$56,7 \pm 25,4$] до $39,8 \pm 23,6$ [$39,8 \pm 23,5$] баллов, в группе Плацебо — с $55,5 \pm 25,5$ [$55,3 \pm 24,4$] до $42,8 \pm 27,6$ [$42,3 \pm 25,3$] баллов. В группе Проспекта наблюдалось изменение значений по шкале NPI-C через 24 нед терапии по сравнению с исходным значением на $-17,1 \pm 15,1$ [$-16,8 \pm 15,3$] балла, в группе Плацебо — на $-13,0 \pm 15,1$ [$-13,0 \pm 14,1$] балла; разница значений по шкале NPI-C между группами составила $4,11 \pm 15,09$ [$3,85 \pm 14,73$] балла, ($p=0,0028$ [$p=0,0082$])). Доля пациентов с уменьшением выраженности нейропсихических симптомов по шкале NPI-C через 24 нед терапии в группе Проспекта составила 93,1% [92,5%] (против 82,1% [81,6%] в группе Плацебо ($p=0,0012$ [$p=0,0019$])).

Дополнительно проанализировано изменение средних баллов доменов шкалы NPI-C между исходным значением и результатами через 24 нед лечения. В группе Проспекта изменение значений домена «Возбуждение» шкалы NPI-C составило $-4,2 \pm 3,9$ [$-4,2 \pm 3,9$] балла, в группе Плацебо — $-3,6 \pm 4,3$ [$-3,6 \pm 4,3$] балла ($p=0,0174$ [$p=0,0223$]), домена «Тревога» — $-2,3 \pm 3,8$ [$-2,4 \pm 3,9$] и $-1,6 \pm 3,4$ [$-1,6 \pm 3,2$] балла соответственно ($p=0,0329$ [$p=0,0416$]), домена «Нарушение двигательного поведения» $-0,6 \pm 1,4$ [$-0,6 \pm 1,4$] и $-0,1 \pm 1,2$ [$-0,2 \pm 1,2$] балла соответственно ($p=0,0006$ [$p=0,0017$])).

Через 24 нед лечения пациента с CoD ухаживающие лица отмечали уменьшение выраженности НПС, о чем свидетельствовало снижение значений по шкале NPI-C (в случае заполнения ухаживающим лицом) с $64,4 \pm 31,5$ [$64,6 \pm 30,7$] до $44,7 \pm 28,3$ [$45,0 \pm 28,0$] баллов в группе Проспекта, в группе Плацебо — с $61,8 \pm 32,1$ [$61,4 \pm 30,3$] до $48,3 \pm 34,0$ [$47,6 \pm 30,6$] баллов. В группе Проспекта отмечалось изменение среднего балла по шкале NPI-C через 24 нед терапии по сравнению с исходным значением на $-19,7 \pm 18,3$ [$-19,6 \pm 18,5$] баллов, в группе Плацебо — на $-13,7 \pm 18,4$ [$-13,7 \pm 17,1$] балла; разница значений по шкале NPI-C на фоне терапии между группами составила $5,92 \pm 18,32$ [$5,90 \pm 17,82$] балла ($p=0,0003$ [$p=0,0006$])).

Поскольку уход за пациентами, страдающими деменцией, сопровождается большой стрессовой нагрузкой

на лиц, непосредственно ухаживающих за ними, важно было оценить, может ли применение препарата Проспекта повлиять на этот стресс. Через 24 нед лечения пациентов препаратом Проспекта наблюдалось уменьшение уровня дистресса у ухаживающих лиц, о чем свидетельствовало снижение среднего балла по шкале дистресса NPI-C с $62,4 \pm 45,3$ [$63,2 \pm 45,3$] до $44,3 \pm 35,6$ [$44,7 \pm 35,4$] баллов (в группе Плацебо — с $60,9 \pm 41,2$ [$60,1 \pm 39,0$] до $47,9 \pm 31,2$ [$46,8 \pm 36,1$] баллов ($p=0,0069$ [$p=0,0081$])).

В дополнение оценены результаты по шкале NPI-C, полученные при опросе ухаживающих лиц, рассчитанные как произведение частоты и тяжести (без доменов «Агрессия» и «Нарушения голосовой коммуникации»). Такой подход применяется при тестировании ухаживающего лица по шкале NPI [15]. Через 24 нед лечения ухаживающие отмечали уменьшение выраженности ГПС, о чем свидетельствовало снижение среднего балла, рассчитанного как произведение частоты на тяжесть симптомов, полученных при опросе ухаживающего лица по шкале NPI-C (без доменов «Агрессия» и «Нарушения голосовой коммуникации») с $13,5 \pm 9,3$ [$13,6 \pm 8,8$] до $8,8 \pm 6,5$ [$8,9 \pm 6,5$] баллов в группе Проспекта, в группе Плацебо — с $13,1 \pm 8,3$ [$13,1 \pm 8,0$] до $10,0 \pm 9,0$ [$9,9 \pm 8,6$] баллов. В группе Проспекта отмечалось изменение значений по шкале NPI-C через 24 нед терапии по сравнению с исходным уровнем на $-4,6 \pm 7,4$ [$-4,7 \pm 7,6$] балла, в группе Плацебо — на $-3,3 \pm 6,8$ [$-3,2 \pm 6,4$] балла; разница значений по шкале NPI-C на фоне терапии между группами составила $1,39 \pm 7,15$ [$1,45 \pm 7,01$] балла ($p=0,0278$ [$p=0,0393$])). Проведенный анализ показал наличие отрицательной корреляционной связи между изменением среднего балла по шкале MoCA и тяжестью НПС (шкала NPI-C) у пациентов с CoD ($r=-0,35585$, $p < 0,0001$) без значимой разницы между группами.

Через 12 нед терапии в группе Проспекта наблюдалось уменьшение значений по шкале NPI-C по сравнению с исходным уровнем на $-10,5 \pm 15,5$ [$-9,6 \pm 11,3$] баллов, в группе Плацебо — на $-8,1 \pm 11,8$ [$-8,2 \pm 11,9$] баллов; разница значений по шкале NPI-C между группами на фоне терапии составила $2,36 \pm 13,82$ [$1,44 \pm 11,60$] балла ($p=0,1483$ [$p=0,2466$])). В группе Проспекта наблюдалось увеличение значений по шкале MoCA через 12 нед терапии по сравнению с исходным значением на $2,0 \pm 2,2$ [$2,0 \pm 2,2$] балла, в группе Плацебо — на $1,6 \pm 2,2$ [$1,6 \pm 2,2$] балла, разница значений среднего балла по шкале MoCA на фоне терапии составила $0,47 \pm 2,19$ [$0,43 \pm 2,20$] балла ($p=0,0316$ [$p=0,0562$])).

По окончании курса лечения врачи отмечали значения суммарного балла шкалы CGI-EI с учетом уровня эффективности проводимой терапии и степени ее безопасности. Среднее значение показателя терапевтических эффектов в группе Проспекта значимо отличалось от группы Плацебо и составило $2,4 \pm 0,9$ [$2,4 \pm 0,9$] балла против $2,1 \pm 0,8$ [$2,1 \pm 0,8$] баллов в группе Плацебо ($p=0,0018$ [$p=0,0022$])). По показателю частоты побочных эффектов группы значимо не различались. Среднее значение итогового индекса клинической эффективности в группе Проспекта значимо отличалось от аналогичного показателя группы Плацебо — $2,3 \pm 0,9$ [$2,3 \pm 0,9$] балла против $2,0 \pm 0,8$ [$2,0 \pm 0,8$] балла в группе Плацебо ($p=0,0035$ [$p=0,0045$])). Данные значения CGI-EI свидетельствовали о статистически значимом превосходстве лечения препаратом Проспекта по сравнению с плацебо-терапией.

Всего в течение РКИ зарегистрировано 137 НЯ у 61 (29,9%) пациента группы Проспекта и 107 НЯ у 52 (26,7%) пациентов группы Плацебо. Частотный анализ с помощью точного критерия Фишера не выявил значимых различий между числом

пациентов с НЯ в двух группах ($p=0,51$). По частоте встречаемости НЯ, их тяжести, степени причинно-следственной связи (ПСС), исходам и распределению по нозологическим формам группа Проспекта не превосходила аналогичные показатели группы Плацебо. В группе Проспекта 79 НЯ (57,7%) имели легкую, 56 (40,9%) — среднюю степень тяжести и 2 (1,5%) тяжелую степень ($p=0,62$). Наиболее частый исход НЯ в группе Проспекта — выздоровление/разрешение зарегистрировано в 100 (73,0%) случаях, отсутствие выздоровления/разрешения — в 28 (20,4%), неполное выздоровление/разрешение — в 7 (5,1%) случаях.

ПСС НЯ с приемом исследуемого препарата в группе Проспекта, по мнению врачей-исследователей, отсутствовала в 115 (83,9%) случаях, была сомнительной в 16 (11,7%) и условной в одном (0,7%) случае, возможной в 4 (2,9%) и вероятной в одном (0,7%) случае. В группе Проспекта было зарегистрировано 6 серьезных НЯ (СНЯ), из них 4 СНЯ в виде пневмонии, развившейся на фоне COVID-19, 2 СНЯ возникли в результате острых сосудистых событий. Все 6 СНЯ не имели ПСС с приемом исследуемой терапии.

Средние показатели жизненно важных функций (систолическое и диастолическое артериальное давление (САД, ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД)) в периоде наблюдения не отличались между исследуемыми группами.

Дисперсионный анализ (ANOVA) не показал взаимодействия факторов «исследуемый препарат/Проспекта», «сопутствующая терапия» и «НЯ» ($p=0,9982$), а также «исследуемый препарат/Проспекта», «сопутствующие заболевания» и «НЯ» ($p=0,1149$), что позволяет судить об отсутствии случаев негативного взаимодействия препарата Проспекта с лекарственными средствами сопутствующей и базовой терапии и сопутствующими заболеваниями.

Обсуждение

СоД представляет совокупность патогенетических синдромов, которые объединяют связь КН с цереброваскулярными заболеваниями [16, 17]. Морфологической составляющей СоД могут быть очаговые, многоочаговые или диффузные поражения вещества головного мозга, которые способствуют нарушению межнейрональной коммуникации [18, 19]. В качестве доминантного эндогенного регулятора физиологических процессов в головного мозга рассматривается мозгоспецифический белок S-100B, регулирующий важные процессы в головном мозге: генерацию и проведение нервного импульса, синаптическую передачу сигнала, стимуляцию дифференцировки и пролиферации нейронов, т.д. Благодаря своему активному компоненту, модифицирующему функциональную активность белка S-100B, препарат Проспекта продемонстрировал значимое уменьшение выраженности КН у пациентов с СоД легкой и умеренной степени выраженности по сравнению с группой, принимавшей плацебо. Лечение препаратом Проспекта в течение 24 нед способствовало клинически значимому изменению среднего балла по шкале MoCA между исходным значением и через 24 нед лечения.

Препарат Проспекта оказывает значимое влияние на НПС при СоД, в том числе на возбуждение, тревогу и нарушения двигательной активности. Данные результаты отмечали как врачи-исследователи, так и ухаживающие

за пациентами лица. Проведенный корреляционный анализ позволил установить отрицательную связь между выраженностью КН (шкала MoCA) и НПС (шкала NPI-C) деменции, при этом отличий между группами не было. Полученные наблюдения могут свидетельствовать об улучшении психического статуса пациентов с СоД за счет положительного влияния на когнитивные функции.

Терапевтическая эффективность препарата Проспекта у пациентов с СоД может быть объяснена его способность влиять как на тормозящие, так и на активирующие нейромедиаторные системы, увеличивая количество комплексов лиганд-рецептор серотонина (5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃), дофамина (D3), ГАМК_{B1A/B2} [13]. Особую актуальность приобретает вопрос о том, в какой степени лечение больных с СоД способно оказать позитивное влияние не только на когнитивное и повседневное функционирование самих больных, но и снизить нагрузку (как физическую, так и психологическую) на тех членов семьи, которые осуществляют повседневный уход за пациентами и соответственно улучшить качество жизни и состояние здоровья ухаживающих лиц [20, 21]. У лиц, осуществляющих уход за больными деменцией, наблюдаются стресс и выгорание с высокой распространенностью клинической депрессии и тревоги [21], поскольку они имеют дело с ухудшением когнитивных функций, а также нарушениями поведения. В данном исследовании препарат Проспекта значимо снижал уровень дистресса у ухаживающих лиц.

Оценка безопасности препарата Проспекта показала, что клинически значимых изменений показателей жизненно важных функций (САД, ДАД, ЧСС и ЧД) в процессе проведения исследования выявлено не было. Число пациентов с НЯ, имеющих отношение к тому или иному коду MedDRA, не имело значимых различий между двумя группами. Не зарегистрировано ни одного НЯ с достоверной ПСС с приемом Проспекта. По частоте встречаемости НЯ, показателям их тяжести, степени ПСС, исходам и распределению по нозологическим формам, группа пациентов, получавших препарат Проспекта, не превосходила аналогичные показатели пациентов, получавших плацебо. В ходе исследования зарегистрировано 6 СНЯ у больных, получавших Проспекту, и два — получавших плацебо. В группе, получавшей Проспекту, все 6 СНЯ не имели ПСС с приемом исследуемой терапии.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о клинической эффективности применения препарата Проспекта при лечении пациентов с СоД на стадии легкой и умеренной деменции. По завершении исследования был достигнут клинически значимый терапевтический эффект в отношении когнитивного функционирования пациентов с СоД, а также отмечена значимая редукция поведенческих и психических симптомов. Препарат подтвердил безопасность применения и хорошую переносимость.

Таким образом, применение препарата Проспекта в дозе 2 табл 2 раза в сутки в течение 24 нед оказалось эффективным и безопасным методом терапии когнитивных, поведенческих и психических нарушений у пациентов с легкой и умеренной СоД. Следует отметить некоторые ограничения исследования. Данное КИ было ограниче-

но 6-месячным периодом лечения; необходимы дальнейшие исследования для изучения долгосрочного влияния препарата на когнитивные функции, поведение и психи-

ческие нарушения у пациентов с CoD. Протокол исследования опубликован на сайте ClinicalTrials.gov, Identifier: NCT04552041.

Авторы заявили о следующих конфликтах интересов в связи с исследованием, авторством и публикацией этой статьи: ООО «НПФ МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» выступало спонсором исследования и выполняло статистический анализ. Препарат Проспекта – коммерческий препарат, производит ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ». Патенты на технологию, которая использована для приготовления препарата Проспекта, принадлежат основателю ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ».

The authors declared the following conflicts of interest related to the research, authorship, and publication of this article: the Research and Production Company Materia Medica Holding LLC sponsored the study and performed the statistical analysis. Prospecta is a commercial drug manufactured by the Research and Production Company Materia Medica Holding LLC. The owner of the patents for the technology used for the preparation of the Prospecta is the founder of the Research and Production Company Materia Medica Holding LLC.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ageing and life-course [Internet]. World Health Organization. 2016. [доступно на 31.05.23]. <https://www.who.int/ageing/en/>
2. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993;43(2):250-260. <https://doi.org/10.1212/WNL.43.2.250>
3. World Health Organization, Dementia: a public health priority. Geneva. 2013;112.
4. World Health Organization. Diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization; 1993. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders.
5. Baharudin AD, Din NC, Subramaniam P, Razali R. The associations between behavioral-psychological symptoms of dementia (BPSD) and coping strategy, burden of care and personality style among low-income caregivers of patients with dementia. *BMC Public Health*. 2019;19:447.
6. Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Front Neurol*. 2012;3:73.
7. Akhter F, Persaud A, Zaokari Y, et al. Vascular Dementia and Underlying Sex Differences. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:720-715. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.720715>
8. Azarpazhooh MR, Avan A, Cipriano LE, et al. Concomitant vascular and neurodegenerative pathologies double the risk of dementia. *Alzheimer's Dement*. 2018;14:148-156.
9. Smith E, Wright C. Etiology, clinical manifestations, and diagnosis of vascular dementia — UpToDate. *UpToDate*. 2020;1;31.
10. Iadecola C. The Pathobiology of Vascular Dementia. *Neuron*. 2013;80:844-866. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.008>
11. Liu Q, Zhu Z, Teipel SJ, et al. White Matter Damage in the Cholinergic System Contributes to Cognitive Impairment in Subcortical Vascular Cognitive Impairment, No Dementia. *Front. Aging Neurosci*. 2021;9:47. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00047>
12. 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. Voznyuk IA, Zavadenko NN, Kamchatnov PR, et al. Results of the round table: modern approaches to drug therapy of cognitive impairment in cerebrovascular pathology. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(8):147-152. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121081147>
13. Инструкция по медицинскому применению препарата Проспекта. ГРЛС [доступно на 31.05.23]. Instructions for the medical use of Prospect. GRLS [available on 05/31/2023]. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9e5e7286-65f1-4d01-96dd-e59e6b56f005
14. 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. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(5):33-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105133>
15. De Medeiros K, Robert P, Gauthier S, et al. The Neuropsychiatric Inventory-Clinician rating scale (NPI-C): reliability and validity of a revised assessment of neuropsychiatric symptoms in dementia. *Int Psychogeriatr*. 2010;22(6):984-994.
16. Чердак М.А. Смешанная деменция у пациента, перенесшего инсульт. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(3):236-242. Cherdak MA. Mixed dementia in stroke patient. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;3:236-242. (In Russ.). <https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2020-236-242>
17. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста» МЗ РФ, 2020 г. [доступно на 31.05.23]. Clinical recommendations «Cognitive disorders in patients of elderly and senile age» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020 available on 03/15/2023. (In Russ.). https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/617_1
18. Левин О.С. Современные подходы к диагностике и лечению смешанной деменции. *Трудный пациент*. 2014;12(5):40-46. Levin OS. Modern approaches to the diagnosis and treatment of mixed dementia. *Difficult patient*. 2014;12(5):40-46. (In Russ.).
19. Боголепова А.Н. Современные подходы к диагностике и лечению сосудистой деменции. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;57:12-17. Bogolepova AN. Modern approaches to the diagnosis and treatment of vascular dementia. *Effective Pharmacotherapy*. 2013;57:12-17 (In Russ.).
20. Кольхалов И.В., Рассадина Г.А. Роль патогенетической терапии болезни Альцгеймера в снижении нагрузки на лиц, ухаживающих за пациентами. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2012;2:15-19. Kolykhalov IV, Rassadina GA. The role of pathogenetic therapy of Alzheimer's disease in reducing the burden on caregivers. *Modern Therapy in Psychiatry and Neurology*. 2012;2:15-19 (In Russ.).
21. Baharudin AD, Din NC, Subramaniam P, Razali R. The associations between behavioral- psychological symptoms of dementia (BPSD) and coping strategy, burden of care and personality style among low-income caregivers of patients with dementia. *BMC Public Health*. 2019;19(suppl 4):447. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6868-0>