

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА СИСТЕМУ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ, ПРИ ЛЕЧЕНИИ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ I–II СТАДИЙ

С.Н. Дума

НИИ терапии СО РАМН, Городской центр по борьбе с деменцией, Новосибирск

В статье обсуждаются вопросы ранней диагностики и лечения когнитивных расстройств. Представлены основные патогенетические механизмы развития когнитивных нарушений для обоснования оптимальной тактики терапии данной группы пациентов. Известно, что назначение нейропротекторных препаратов, влияющих на нейромедиаторные системы, оказывает положительное влияние в первую очередь при дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) I–II стадий. Представлены результаты исследования, в которое вошли 47 пациентов с ДЭ. Получены достоверные данные, согласно которым применение нейропротекторного ГАМКергического препарата Пантогам актив в дозе 1,2 г/сут в течение 8 недель сопровождается редукцией психопатологической симптоматики, когнитивных нарушений; установлен благоприятный профиль безопасности препарата.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, дисциркуляторная энцефалопатия, γ -аминомасляная кислота, нейропротекция, Пантогам актив

The article discusses the issues of early diagnosis and treatment of cognitive disorders. For the purpose of validation of optimal treatment tactics in this group of patients, the main pathogenetic mechanisms of development of cognitive impairments are presented. It is known that the administration of neuroprotective drugs affecting neurotransmitter systems has a positive impact in discirculatory encephalopathy (DE) I–II stages. The results of the study, which included 47 patients with DE, are presented. There reliable data show that the use of neuroprotective GABA-ergic drug Pantoham activ at a dose of 1,2 g/day for 8 weeks is accompanied by a reduction of psychopathological symptoms and cognitive impairments; drug has favorable safety profile.

Key words: cognitive impairment, discirculatory encephalopathy, γ -aminobutyric acid, neuroprotection, Pantoham activ

Когнитивные нарушения (КН) — одна из растущих проблем современного здравоохранения. Распространенность КН, не достигающих степени деменции, а именно легких и умеренных нарушений (ЛКН и УКН), по данным Яхно Н.Н. и Захарова В.В. (2004), составляют 15–20 %. Принципиально важно выявлять эти нарушения как можно раньше, т. к. их коррекция может быть весьма эффективной.

Наиболее частой причиной ЛКН и УКН является дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ). Ведущие повреждающие факторы — артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз, но, для того чтобы сформировалась отчетливая клиническая картина ДЭ, необходимы повреждения на микроциркуляторном уровне. На фоне гипоперфузии страдают холинергические нейроны, что в свою очередь способствует нарастанию дегенеративных процессов с развитием деменции альцгеймеровского типа (Koguzun A., 2007). Все отмеченные процессы приводят к диффузному ишеми-

чески-анаксическому повреждению мозга, причем в большей степени страдает белое вещество, представляющее собой коммуникационный аппарат, обеспечивающий многочисленные связи головного мозга. Формируется разобщение анатомических структур, сопровождающееся нарушением аксонального транспорта и синаптической передачи нейротрансмиттеров (дофамина, ацетилхолина, норадреналина, γ -аминомасляной кислоты — ГАМК и др.). Именно процессами разобщения объясняются ведущие клинические проявления ДЭ — когнитивные, эмоциональные и двигательные нарушения.

Очевидно, что наибольший эффект при применении нейропротекторов, влияющих на систему ГАМК, можно ожидать при ДЭ I–II стадий. Так, при ДЭ I стадии очень часто наблюдаются неврастенические симптомы (раздражительная слабость, эмоциональная неустойчивость на фоне тревожно-депрессивных черт). Специальные обследования выявляют ЛКН нейродинамическо-

го типа: замедление и инертность интеллектуальной деятельности, истощаемость, снижение и колебания внимания, уменьшение объема оперативной памяти (Густов А.В., Мельникова Т.В., Гузанова Е.Д., 2005). Профессиональная и социальная активность у пациентов сохранена, если не требуется быстрого переключения с одного вида деятельности на другой и учета времени выполнения задания. На этой стадии ДЭ велика роль психоэмоционального напряжения, когда больные с целью доказать свою профессиональную состоятельность перегружают себя и это способствует прогрессированию ДЭ (Бурцев Е.М.)

На II стадии ДЭ КН достигают умеренной степени, к нейродинамическим нарушениям присоединяются дисрегуляторные. Формируется лобно-подкорковый синдром со снижением способности планировать и контролировать свои действия, нарушением выполнения заданий, не ограниченных временем, однако возможна компенсация за счет “под-

сказок”. На этой стадии отмечается снижение профессиональной и социальной адаптации. Третья стадия ДЭ – стадия деменции; КН дополняются операционными нарушениями в виде дефектов памяти, речи, праксиса, зрительно-пространственной ориентации, различными психическими проявлениями.

В своем исследовании мы провели изучение клинической эффективности и переносимости одного из представителей класса нейропротекторов, влияющих на систему ГАМК, – препарата Пантогам актив (рац-гопантенная кислота; ПИК-ФАРМА, Россия) при лечении КН у пациентов с ДЭ I–II стадий. Почему для коррекции КН был выбран Пантогам актив? Известно, что препарат связывается с ГАМК-рецепторами в основном в области коры передних отделов больших полушарий головного мозга, а ГАМК является основным тормозным нейромедиатором в головном мозге, регулирующим уровень бодрствования, двигательной активности. Раци-гопантенная кислота уве-

личивает продукцию ацетилхолина в нейронах больших полушарий и гиппокампа, что оказывает предупреждающее и лечебное действие в отношении КН на стадии ЛКН и УКН, восстанавливает нарушенные мнестические функции и речь. Доказано, что прием рац-гопантенной кислоты сопровождается увеличением дофамина в подкорковых ядрах и может предупреждать возрастное снижение его концентрации.

Целью исследования являлось изучение клинической эффективности и переносимости препарата Пантогам актив (представителя нейропротекторов, влияющих на систему ГАМК) при лечении когнитивных расстройств у пациентов с ДЭ I–II стадий.

Материал и методы

Проводилось двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование монотерапии препаратом Пантогам актив в дозе 1,2 г/сут в течение 8 недель. Основную группу составили 24 человека (4 мужчины и 20 женщин) с ДЭ

I–II стадий. В группу плацебо включили 23 человека (6 мужчин и 17 женщин) также с ДЭ I–II стадий. В основной группе КН были представлены следующим образом: УКН – 75,0 %, ЛКН – 12,5 %, деменция легкой степени (ДЛС) – 12,5 %; в группе плацебо: УКН – 72,7 %, ЛКН – 13,6 %, ДЛС – 13,6 %.

Критерии исключения:

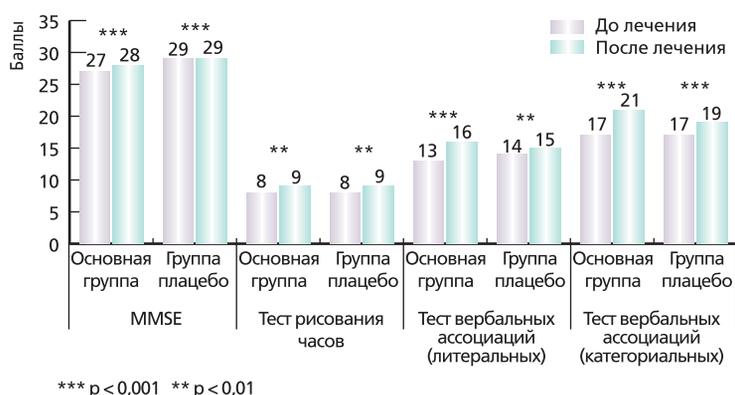
- лечение препаратами, влияющими на функции центральной нервной системы в течение 4 недель, предшествующих началу исследования;
- нестабильные сопутствующие заболевания, требующие лечения изменяющимися дозировками лекарств;
- проявления депрессии, присутствующие на момент исследования или в анамнезе (по шкале депрессии Гамильтона > 7 баллов);
- наличие признаков хронического алкоголизма, лекарственной и наркотической зависимости.

Оценка состояния пациентов проведена в 1-й, 30-й, 56-й дни терапии в сравнении с фоновыми показателями с использованием следующих

Таблица 1. Динамика результатов по шкале “Глобальное клиническое воздействие–улучшение” на фоне лечения

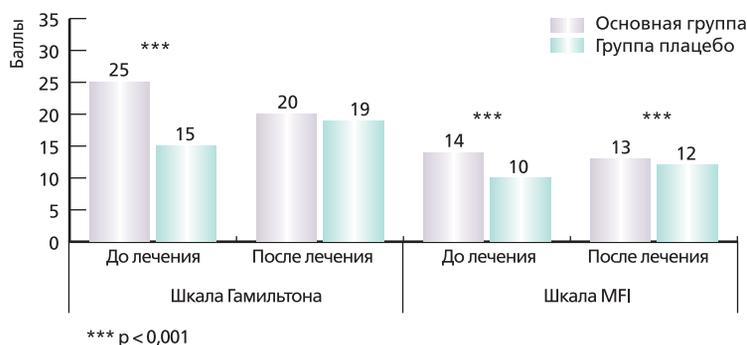
Результат	Показатели			
	30-й день лечения		56-й день лечения	
	основная группа, %	группа плацебо, %	основная группа, %	группа плацебо, %
Очень хорошее улучшение	38,3	0	33,5	0
Хорошее улучшение	28,7	0	54,5	0
Минимальное улучшение	33,0	65	12,0	69,6
Нет изменений	0	31,0	0	22,0
Минимальное ухудшение	0	4,0	0	8,4

Рис. 1. Средние значения когнитивных показателей до и после лечения Пантогамом актив в исследуемых группах



*** p < 0,001 ** p < 0,01

Рис. 2. Средние значения когнитивных показателей до и после лечения Пантогамом актив в исследуемых группах



*** p < 0,001

шкал и тестов: MMSE (Mini Mental State Examination), теста 10 слов (сумма непосредственного и отсроченного воспроизведения), теста рисования часов, опросника самооценки памяти (McNaig и Kahn), теста вербальных ассоциаций (литеральных, категориальных), шкалы Шихана для оценки социальной адаптации, таблиц Шульте, теста Векслера (символьно-цифровое сочетание), шкалы Гамильтона для оценки тревоги (HARS), шкалы

субъективной оценки астении MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory-20), шкалы “Глобальное клиническое воздействие–улучшение”, CGI-I (Clinical Global Impression–Improvement), шкалы общего впечатления пациента. Статистическая обработка данных проводилась при помощи компьютерной программы SPSS, версия 11.5. Для обработки данных использованы непараметрические критерии Уилкоксона–Манна–

Уитни. При сравнении вариационных рядов учтены достоверные различия ($p < 0,001$), а в отдельных случаях – тенденции к достоверности различий ($p < 0,01$).

Результаты

Достоверное улучшение ($p < 0,001$) в основной группе по сравнению с группой плацебо получено по следующим тестам: вербальных ассоциаций (литеральных), тесту Векслера, таблицам Шульте, тесту на самооценку памяти, шкале Гамильтона для оценки тревоги (HARS). Показательны результаты по шкале “Глобальное клиническое воздействие–улучшение”, представленные в табл. 1:

Согласно данным шкалы “Глобальное клиническое воздействие–улучшение”, на фоне лечения Пантогамом актив как на 30-й, так и на 56-й день терапии состояние значительного числа больных основной группы было расценено как очень хорошее улучшение и хорошее улучшение. Ухудшения за все время лечения отмечено не было.

На 56-й день исследования показано статически достоверное улучшение у пациентов обеих групп по следующим показателям: MMSE, тесту рисования часов, тестам на категориальные и литературные ассоциации, тесту 10 слов, хотя по средним абсолютным показателям тестов лучшая динамика наблюдалась в 1-й группе (рис. 1).

Анализируя полученные результаты, нельзя исключить эффект “обучаемости ответов на тест”. Статистически достоверное улучшение отмечено по шкале тревожности Гамильтона и опроснику самооценки памяти только в 1-й группе. По шкале MFI (астения) статически достоверное улучшение наблюдалось в обеих группах, хотя по средним абсолютным показателям тестов лучшая динамика была в 1-й группе (рис. 2).

Наиболее показательными на фоне лечения Пантогамом актив при исследовании когнитивных функций оказались нейродинамические шкалы (шкала Векслера и таблицы Шульте), которые выполняются на

время, требуют повышенной концентрации внимания, кроме того, их нельзя “выучить”. Статистически достоверное улучшение по этим шкалам в 1-й основной группе отмечено с 4–6-й недели исследования (рис. 3).

Новая улучшенная формула Пантогама актив быстро оказывает терапевтический эффект. Анализ данных по шкале общего впечатления пациента показал, что на 30-й день субъективный клинически положительный эффект в 1-й основной группе был получен у 66,7 %, в группе плацебо – у 14,4 % больных. К 56-му дню терапии доля пациентов в 1-й основной группе, отметившая положительную динамику, уже составляла 84 %, в группе плацебо – 0 % (табл. 2).

В ходе исследования установлен благоприятный профиль безопасности препарата Пантогам актив в дозе 1,2 г/сут. Доля пациентов с побочными эффектами в обеих исследуемых группах была одинаковой (в 1-й группе – 7 человек, во 2-й – 6), из исследования никто не выбыл. Основные жалобы были на дискомфорт в желудке – 10 человек, тошнота – 2, зуд кожи голеней – 1.

Выводы

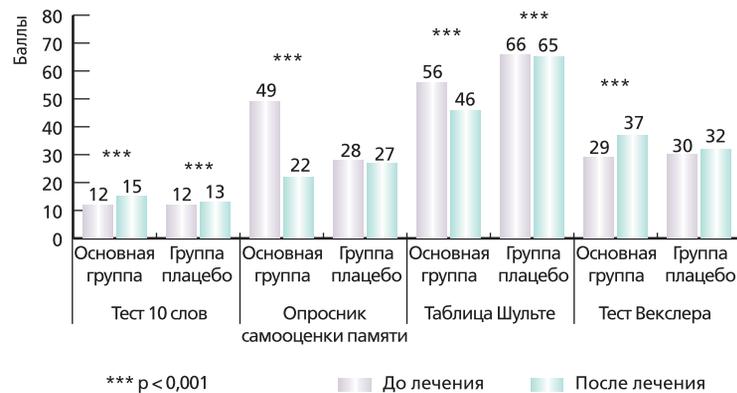
Пантогам актив в дозе 1,2 г/сут эффективно обеспечивает редукцию психопатологической симптоматики у пациентов с тревожно-астеническими расстройствами.

Терапевтический эффект препарата реализуется быстро. Клинически значимое улучшение ряда КН (речи, вербальных ассоциаций) наряду с редукцией психопатологической

Таблица 2. Шкала общего впечатления пациента

Результат	Показатели			
	30-й день лечения		56-й день лечения	
	основная группа, %	группа плацебо, %	основная группа, %	группа плацебо, %
Значительное улучшение	8,5	0	37,0	0
Улучшение	58,2	14,4	47,0	0
Незначительное улучшение	25,0	67,2	8,0	74,0
Нет изменений	8,3	18,4	8,0	26,0

Рис. 3. Средние значения когнитивных показателей до и после лечения Пантогамом актив в исследуемых группах (продолжение)



симптоматики (тревоги, трудностей засыпания) и общим улучшением самочувствия пациентов начинается к концу 1-й недели терапии, а таких симптомов, как астения, КН нейродинамического типа, – с 4–6-й недели.

Установлен благоприятный профиль безопасности препарата Пантогам актив в дозе 1,2 г/сут. Доля пациентов с побочными эффектами в исследуемых группах была одинаковой (в основной группе – 7 человек, в группе плацебо – 6), из исследования никто не вышел. Результаты исследования пока-

зали положительное влияние препарата на интегративные функции мозга.

Отмечена отчетливая динамика изменений нейродинамических показателей (тесты Векслера и таблицы Шульте) в основной группе по сравнению с плацебо. На основании полученных данных можно сделать выводы, что применение препарата Пантогам актив будет оправданным не только на стадии ЛКН и УКН, но и на легкой стадии деменции сосудистого генеза, когда снижение регуляторных функций передних отделов коры становится более манифестным.

ЛИТЕРАТУРА

- Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р. Нарушения памяти как междисциплинарная проблема. *Consilium medicum*, 2009. № 2. С. 18–22.
- Глозман Ж.М. Количественная оценка данных нейropsychологического исследования. М., 1999. С. 160.
- З.Густов А.В., Мельникова Т.В., Гузанова Е.В. Синдромы нарушения высших психических функций в неврологической практике: учебное пособие. Н. Новгород, 2005.
- Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГЭОТАР – Мед., 2003. С. 150.
- Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. М.: МГУ, 1969; 504.
- Одинак М.М., Емелин А.Ю., Колчева Ю.А. Терапия сосудистых расстройств. РМЖ, 2009. Т. 17. № 20. С. 1295–98.
- Панасюк А.Ю. Адаптированный вариант методики Д. Векслера. М.: НИИ психиатрии, 1983; 79.
- Преображенская И.С. Умеренные когнитивные расстройства: диагностика и лечение. *Consilium medicum* 2008. № 1. С. 23–8.
- Стаховская Л.В., Гудкова В.В. Место дисциркуляторной энцефалопатии в структуре цереброваскулярных заболеваний. *Вопросы диагностики и лечения. Consilium medicum*, 009. № 2. С. 28–346.
- Челышева И.А., Нагорный Н.С. Нейropsychологические и

- нейровизуализационные аспекты дисциркуляторной энцефалопатии в ракурсе структурно-функциональной модели головного мозга. Журн. неврол. и психиатр., 2005;105(1). С. 65–9.
11. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные расстройства в пожилом возрасте. Невролог. журн., 2004. № 9(1). С. 4–8.
12. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные нарушения в пожилом возрасте. Неврологич. журн., 1997. №3(4). С. 4–9.
13. Peterson RS, Touchon J. Consensus in mild cognitive impairment. Research and practice in Alzheimer's disease // EADS-ADCS Joint Meet, 2005. № 10. P. 24–32.
14. Korczyn A. Сосудистая деменция. В кн.: Дж.Ф. Тул "Сосудистые заболевания головного мозга" // Пер. с англ. Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. Руководство для врачей: 6-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 445–67.
15. Wetzel C, Rockwood K, MacKnight C, et al. Progression of impairments in patients with vascular cognitive impairment without dementia. Neurology, 2001;57:714–16.

Информация об авторе:

Дума Светлана Николаевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ терапии СО РАМН, Городской центр по борьбе с деменцией.

E-mail: duma.svetlana@yandex.ru