

# Результаты применения пантогама у больных с умеренными когнитивными нарушениями сосудистого генеза

Асп. Н.А. МИХАЙЛОВА<sup>1,2</sup>, врач Р.А. ИВАШЕНКО<sup>1</sup>, врач И.В. МУРАШИНА<sup>1</sup>, д.м.н., проф. П.Р. КАМЧАТНОВ<sup>2</sup>

## The use of pantoham in patients with moderate cognitive disorders of vascular genesis

N.A. MIKHAILOVA, R.A. IVASHCHENKO, I.V. MURASHINA, P.R. KAMCHATNOV

<sup>1</sup>Городская клиническая больница №12, <sup>2</sup>Кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета, Москва

Обследованы 45 больных с умеренными когнитивными нарушениями сосудистого генеза (на фоне дисциркуляторной энцефалопатии I—II стадии). Все пациенты были разделены на 2 группы: 25 больных основной группы в течение 2 мес получали в комплексной терапии пантогам по 250 мг 3 раза в сутки, 20 пациентов группы сравнения получали только унифицированную терапию (антигипертензивные препараты, по показаниям — коронаролитики и сахароснижающие средства). Пациентам проводили клинико-неврологическое, инструментальное обследование и нейропсихологическое тестирование до начала исследования и через 8 нед лечения. На фоне приема пантогама отмечалось субъективное улучшение состояния больных, сопровождавшееся достоверной положительной динамикой выполнения когнитивных тестов ( $p < 0,05$ ): батареи тестов лобной дисфункции, рисования часов, способности к обобщению. В группе сравнения достоверного изменения показателей когнитивных тестов не было. Ни у одного из больных в ходе лечения пантогамом не зарегистрировано побочных эффектов, потребовавших изменения терапевтической схемы.

**Ключевые слова:** умеренные когнитивные нарушения сосудистого генеза, пантогам.

Forty-five patients with discirculatory encephalopathy, I—II stages, and moderate cognitive disorders of vascular genesis were examined. All patients were stratified into 2 groups: 25 patients of the main group received pantoham in the complex therapy in dose 250 mg 3 times a day during 2 months; 20 patients of the comparison group received only a unified therapy (antihypertensive drugs and, if necessary, coronarolytics and glucose-decreasing drugs. The clinical/neurological and instrumental examinations and neuropsychological testing were performed before the treatment and after 8 weeks. The subjective improvement of the state of patients treated with pantoham, together with the significant improvement ( $p < 0,05$ ) in the performance of cognitive tests (a battery of frontal dysfunction tests, the Clock drawing test, generalization ability) was found. No positive changes in the performance of cognitive tests were observed in the comparison group. None of the patients had side-effects that led to a change of the therapeutic scheme.

**Key words:** moderate cognitive disorders of vascular genesis, pantoham.

На протяжении последних лет отмечается тенденция к постарению населения, и, как следствие этого, увеличение числа лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе с нарушениями мозгового кровообращения [1, 2]. Одним из проявлений хронических расстройств мозгового кровообращения являются когнитивные нарушения, которые представляют собой гетерогенную группу синдромов — от умеренных изменений до тяжелой сосудистой деменции. Чаще всего деменция развивается в результате длительного, обычно многолетнего прогрессирования менее тяжелых нарушений. Имеются данные об увеличении риска развития деменции, в том числе сосудистой или смешанного типа у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями

[3]. Годовой риск развития деменции среди пациентов с умеренными когнитивными нарушениями достигает 12% [4]. В этой связи перспективным направлением представляется раннее выявление пациентов с минимальным когнитивным дефицитом, имеющих высокий риск прогрессирования заболевания, и проведение лечения, направленного на его замедление.

В условиях эксперимента и в результате клинических исследований установлено, что ведущую роль в патогенезе ишемического поражения мозга играет дефицит энергии. Следствием его являются нарушения работы ионных насосов, накопление в клетках ионов кальция и молочной кислоты, оксидантный стресс. В последние годы установлена роль

феномена эксайтотоксичности — повреждения нервной ткани в условиях острой ишемии вследствие кратковременного, но весьма значительного выброса в синаптическую щель возбуждающих нейротрансмиттеров, в первую очередь — глутамата и аспартата [1, 5, 6]. Предполагается, что нарушение белкового синтеза, дефицит выработки нейротрансмиттеров, угнетение синаптической передачи лежат в основе формирующегося неврологического и когнитивного дефицита [7].

В развитии сосудистого поражения головного мозга большое значение имеет не только первичное поражение тех или иных корковых зон и проводящих систем, но и нарушение связи между разными отделами коры и подкорковыми структурами, приводящие к их разобщению. Исключительная роль в этой ситуации в большинстве случаев принадлежит поражению белого вещества головного мозга, особенно связей лобных отделов с другими отделами головного мозга. Клинически поражение проявляется не только возникновением изолированных синдромов, что встречается относительно редко, но и целым комплексом неврологических и нейропсихических синдромов, свидетельствующих о вовлечении в патологический процесс различных отделов мозга [8, 9].

Основой лечения пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями является устранение факторов сосудистого риска, применение антиагрегантов и других улучшающих церебральный кровоток препаратов [10, 11], оказывающих нормализующее влияние на обмен веществ в мозге. Одним из них является пантогам — производное аминომасляной кислоты, хорошо проникающий через гематоэнцефалический барьер и обладающий фармакологическими свойствами, сходными как с ГАМК, так и с пантотеновой кислотой [12, 13]. Пантогам широко применяется в педиатрической практике для лечения детей, страдающих эпилепсией [14], синдромом дефицита внимания с гиперактивностью [15]. Препарат эффективен у пациентов с пограничными психическими заболеваниями, в частности, с когнитивными нарушениями [16]. Благодаря хорошей переносимости препарат может с успехом применяться для лечения пациентов с когнитивными нарушениями сосудистого генеза.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности пантогама при лечении больных с умеренными когнитивными нарушениями сосудистого генеза.

## Материал и методы

В исследование были включены 45 больных (19 мужчин и 26 женщин) с хроническими расстройствами мозгового кровообращения (дисциркуляторная энцефалопатия I—II стадии) в возрасте 45—65 лет (в среднем  $52,4 \pm 8,8$  года).

Состояние когнитивных функций у наблюдавшихся пациентов соответствовало критериям умеренных когнитивных нарушений (рубрика F06.7 по МКБ-10) с учетом клинических критериев данного синдрома [9, 17]. Характер сосудистого поражения головного мозга соответствовал рубрикам МКБ-10 «закупорка и стеноз церебральных или прецеребральных артерий, не приводящие к инфаркту мозга» (I65 и I66 соответственно), «церебральный атеросклероз» (I67.2), «ишемия мозга хроническая» (I67.8).

Все пациенты были разделены на 2 группы. Основную группу составили 25 больных, которые на протяжении 2 мес получали пантогам по 250 мг 3 раза в сутки; 20 пациентов составили группу сравнения. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, исходной тяжести заболевания, сопутствующей соматической патологии. Основные клинικο-демографические характеристики обеих групп приведены в табл. 1.

Критериями включения в исследование явились: возраст 45—65 лет; уровень образования — среднее или высшее; наличие сосудистого поражения головного мозга, подтвержденного методами нейровизуализации; согласие больного принимать участие в исследовании. Критериями исключения были перенесенный инсульт со стойким неврологическим дефицитом; выраженное когнитивное снижение (суммарное значение по шкале MMSE менее 23 баллов); психические заболевания, выраженные эмоциональные и поведенческие расстройства (депрессивные, тревожные), исключающие возможность проведения нейропсихологического обследования; тяжелые соматические заболевания с полиорганной недостаточностью или в терминальной стадии; травматические, воспалительные и иные органические заболевания центральной нервной системы; прием других ноотропных препаратов, антидепрессантов, транквилизаторов.

Обследование включало общий клинический и неврологический осмотр. Нейропсихологическое обследование проводилось по стандартной методи-

Таблица 1. Основные показатели исследуемых групп

Показатель	Основная группа (n=25)	Группа сравнения (n=20)
Мужчины/женщины	18/7	16/4
Средний возраст, лет	52,4	53,2
Сахарный диабет 2-го типа, число больных	5	6
Стенозирующие поражения магистральных артерий головы, число больных	16	11

ке и включало в себя тестирование по краткой шкале оценки психических функций (MMSE) [18] и батарею тестов лобной дисфункции (БЛД), тест заучивания 10 слов, тест рисования часов, пробу Шульте [19]. Для оценки эмоционального состояния пациентов и исключения у больных выраженных тревожных и депрессивных нарушений использовались шкала депрессии Бека [20] и шкала тревожности Спилбергера [21]. Перечисленные диагностические методики валидизированы и характеризуются стабильностью и воспроизводимостью результатов [8]. Качество жизни оценивалось на основании стандартного опросника SF-36 [22].

Инструментальное обследование включало проведение ЭКГ, осмотр глазного дна, ультразвуковую доплерографию магистральных артерий головы и интракраниальных артерий. МРТ проводилось на аппарате Philips Achieva с напряженностью поля в 1,5 Тл. Выраженность лейкоареоза оценивалась по T2-взвешенным изображениям [23]. Для оценки выраженности внутренней атрофии рассчитывались индексы передних рогов и боковых желудочков [24]. Биохимическое исследование крови включало определение содержания глюкозы, холестерина и его фракций, общего белка, креатинина, мочевины.

Помимо пантогама, принимаемого пациентами основной группы, больные обеих групп получали унифицированную терапию, включающую препараты для коррекции артериального давления (ингибиторы АПФ, диуретики, бета-блокаторы), при наличии показаний — коронаролитики и сахароснижающие средства.

Оценка когнитивных функций и эмоционального состояния проводилась до начала исследования и через 8 нед лечения. Инструментальное обследование производилось однократно до начала лечения.

Полученные результаты обрабатывались методами вариационной статистики с использованием стандартного пакета SPSS 13.0; за достоверные принимали отличия  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Основными причинами сосудистого поражения головного мозга у обследованных больных явились

артериальная гипертензия (у 44 пациентов), атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы и интракраниальных артерий (у 27), сахарный диабет 2-го типа (у 11), сочетание 2 и более причин (у 3).

Наиболее частыми оказались жалобы на снижение памяти и умственной работоспособности, периодическое системное или несистемное головокружение. Указанные жалобы имели умеренно выраженный характер, не требовали изменения режима трудовой деятельности и позволяли заниматься ей в прежнем объеме, хотя и с меньшей эффективностью.

На фоне приема пантогама у больных наблюдалось улучшение общего состояния в виде уменьшения жалоб астенического характера, повышение работоспособности. Большинство пациентов отмечали уменьшение интенсивности головной боли, головокружения, также отмечалось улучшение когнитивных функций, связанных с нейродинамическими нарушениями: возросла скорость мыслительных процессов.

Субъективное улучшение состояния сопровождалось достоверным улучшением результатов выполнения тестов по оценке когнитивных функций. Лечение положительно сказалось на исполнительных функциях, внимании. Уменьшилось время, затрачиваемое на выполнение пробы Шульте (на 5,4%), одновременно повысилась скорость реакции, однако достоверных отличий при сравнении с группой контроля выявлено не было (табл. 2). Улучшилось выполнение теста на беглость речи (на 20,8%;  $p < 0,01$ ) и способности к обобщению (на 48,4%;  $p < 0,01$ ). Одновременно наблюдались улучшение выполнения тестов БЛД (на 17%;  $p < 0,001$ ), нормализация зрительно-пространственных функций: средний балл выполнения теста рисования часов увеличился с 6,50 до 8,68 (на 32%;  $p < 0,05$ ).

В группе сравнения достоверные отличия изучавшихся показателей как до начала исследования, так и через 8 нед наблюдения отсутствовали. При выполнении теста рисования часов отмечалось незначительное ухудшение, которое, однако, не носило достоверного характера.

Результаты обследования по шкале MMSE, теста заучивания и отсроченного воспроизведения 10

Таблица 2. Динамика изучавшихся показателей на фоне проводимого лечения

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	1-й осмотр	2-й осмотр
Проба Шульте, с	55,7±3,9	52,6±4,7	54,8±4,2	55,2±5,5
Тест на беглость речи, баллы	2,4±0,3	2,9±0,4*	2,7±0,5	2,8±0,4
Способность к обобщению, баллы	1,6±0,3	2,4±0,3*	2,3±0,6	2,7±0,5
Батарея тестов лобной дисфункции, баллы	14,8±1,6	16,6±2,4*	15,6±2,1	16,5±2,4
Тест рисования часов, баллы	6,5±0,8	8,6±0,7**	8,5±0,7	7,1±0,4

Примечание. \* — Отличия достоверны по сравнению с исходными показателями,  $p < 0,05$ ; \*\* — отличия достоверны при сопоставлении с группой сравнения,  $p < 0,05$ .

слов ни в основной группе, ни в группе сравнения после окончания курса терапии достоверно не отличались от исходных.

У больных основной группы имела место положительная динамика показателей качества жизни. В первую очередь это касалось изменений по субшкале, характеризующей эмоциональное состояние (с  $56,7 \pm 4,5$  до  $72 \pm 3,6\%$  в основной группе и с  $52,0 \pm 7,4$  до  $60,0 \pm 4,3\%$  в группе сравнения).

По мнению как пациентов, так и наблюдавших их исследователей, пантогам характеризовался хорошей переносимостью. Ни у одного из больных в ходе лечения не было зарегистрировано значимых нежелательных побочных эффектов, потребовавших изменения терапевтической схемы.

Полученные данные свидетельствуют об эффективности применения пантогама у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями сосудистого генеза, в особенности, обусловленными дисфунк-

цией лобных долей. У большинства больных отмечено улучшение когнитивных функций нейродинамического характера, связанных со структурами 1-го функционального блока (по А.Р. Лурия). На фоне приема пантогама отмечено улучшение исполнительных функций: повысилось внимание, возросла скорость обработки информации, кроме того, увеличилась способность к обобщению, выявлению сходств и различий.

Применение пантогама характеризовалось хорошей переносимостью, отсутствием побочных эффектов, что делает возможным одновременное его назначение с другими лекарственными средствами.

Полученные данные позволяют рассматривать пантогам как препарат, использование которого целесообразно в комплексной терапии пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения и когнитивными нарушениями.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. Журн неврол и психиатр (приложение Инсульт, вып. 4) 2003; 4—9.
2. Levi F, Chatenoud L., Bertuccio P. et al. Mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world: an update. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2009; 16: 3: 333—350.
3. Mariani E., Monastero R., Ercolani S. et al. Vascular Risk Factors in Mild Cognitive Impairment Subtypes Findings from the ReGAL Project. Dement Geriatr Cognit Dis 2007; 24: 448—456.
4. Petersen R. Mild cognitive impairment: transition from aging to Alzheimer's disease. In: Alzheimer's Disease: Advances in Etiology, Pathogenesis and Therapeutics. Ed. by K. Iqbal et al. Chichester etc.: Wiley 2004; 140—151.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М: Медицина 2001; 327.
6. Mergenthaler P., Dirnagl U., Meisel A. Pathophysiology of Stroke: Lessons From Animal Models. Metabol Brain Dis 2005; 19; 3/4: 151—167.
7. Akwa Y., Allain H., Bentue-Ferrer D. et al. Neuroprotection and Neurodegenerative Diseases: From Biology to Clinical Practice. Alzheimer Dis Assoc Dis 2005; 19: 4: 226—239.
8. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. Гэотар-Мед 2003, 160 с.
9. Petersen R., Doody R., Kurz A. et al. Current concepts in mild cognitive impairment. Arch Neurol 2001; 58: 1985—1992.
10. Qiu C., von Strauss E., Winblad B., Fratiglioni L. Decline in Blood Pressure Over Time and Risk of Dementia A Longitudinal Study From the Kungsholmen Project. Stroke 2004; 35: 1810—1815.
11. Sacco R. The 2006 William Feinberg lecture: shifting the paradigm from stroke to global vascular risk estimation. Stroke 2007; 38: 6: 1980—1987.
12. Канунникова Н.П., Винницкая А.Г., Дорошенко Е.М., Мойсеенок А.Г. ГАМК-ергические механизмы действия пантогама в головном мозге. В сб.: Ноотропные препараты. Пантогам. Двадцатилетний опыт изучения в неврологии. Нейробутал. Кальциевая соль гамма-аминомасляной кислоты. Результаты клинического изучения. Под ред. В.Н. Краснов, В.И. Гунар, В.М. Копелевич. М: Лекарь 1998; 98—102.
13. Копелевич В.М., Мариева Т.Д., Гунар В.И. и др. Химия, фармакология и метаболизм пантогама. В сб.: Ноотропные препараты. Пантогам. Двадцатилетний опыт изучения в неврологии. Нейробутал. Кальциевая соль гамма-аминомасляной кислоты. Результаты клинического изучения. Под ред. В.Н. Краснов, В.И. Гунар, В.М. Копелевич М: Лекарь 1998; 7—13.
14. Балканская С.В., Студеникин В.М., Кузенкова Л.М. и др. Ноотропные препараты в коррекции когнитивных функций у детей с эпилепсией. Вопр современ педиат 2007; 6: 2: 92—96.
15. Гузева В.И., Коростовцев Д.Д., Фомина М.Ю. и др. Опыт применения гопантеновой кислоты в сиропе у детей, больных эпилепсией с когнитивными нарушениями и синдромом дефицита внимания и гиперактивности. Вопр современ педиат 2007; 6: 1: 101—104.
16. Сухотина Н.К., Крыжановская И.Л., Коновалова В.В. и др. Опыт применения ноотропов при пограничных психических расстройствах у детей. Журн им. П.Б. Ганнушкина 2006; 12: 3—6.
17. Petersen R.S. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. J Intern Med 2004; 256: 183—194.
18. Folstein M., Folstein S., McHugh P. Mini-Mental State: A practical method for grading the state of patients for the clinician. J Psychiat Res 1975; 12: 189—198.
19. Dubois V., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB A frontal assessment battery at bedside. Neurology 2000; 55: 1621—1626.
20. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. et al. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiat 1961; 4: 561—571.
21. Белова А.Н., Шенетова О.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. М: Антидор 2002; 205—224.
22. Fayers M. Quality of life: assessment, analysis, and interpretation. John Wiley Ltd 2000; 393.
23. Liu C.K., Miller B.I. A quantitative study of vascular dementia. Neurology 1992; 42: 138—143.
24. Верещагин Н.В., Брагина Л.К., Вавилов С.Б., Левина Г.Я. Компьютерная томография головного мозга. М: Медицина 1986; 256.