

Пантогам при лечении больных с органическим поражением головного мозга различного генеза

Т.А. РОГАЧЕВА², Т.С. МЕЛЬНИКОВА³, Л.А. КРАСНОСЛОБОДЦЕВА¹, Д.М. НАЗМЕТДИНОВА², И.А. ЛАПИН³

Pantogam in the treatment of patients with organic brain lesions of different genesis

T.A. ROGACHEVA, T.S. MELNIKOVA, L.A. KRASNOSLOBODTSEVA, D.M. NAZMETDINOVA, I.A. LAPIN

¹Кафедра психиатрии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета; ²клиника экзогенно-органических расстройств и эпилепсии; ³лаборатория нейрофизиологии Московского научно-исследовательского института психиатрии

Обследовали 35 больных с органическим поражением головного мозга, вызванным вторично мозговыми вредностями (1-я группа) и 33 — с органическим заболеванием головного мозга сосудистого генеза (2-я группа). Средний возраст пациентов 45,5±2,3 года. Основными синдромами, определяющими картину психических нарушений у всех больных, были астенический, церебрастенический и психоорганический в сочетании с диссомническими, психоvegetативными, депрессивными, ипохондрическими нарушениями. Пантогам назначался в дозе 1,0 г 3 раза в день в течение 45 дней. Установлена эффективность пантогама в отношении когнитивных и психических нарушений у больных с органическим поражением головного мозга. Более эффективным препарат был при органических расстройствах, вызванных вторично мозговыми вредностями (1-я группа). Препарат хорошо переносился больными.

Ключевые слова: органическая мозговая патология, терапия, ноотропы, пантогам.

We studied 35 patients with organic brain lesions caused by secondary brain harmful factors (group 1) and 33 patients with organic brain diseases of vascular genesis (group 2). Mean age of patients was 45.5±2.3 years. Asthenic, cerebroasthenic, psychoorganic syndromes in the combination with dissonic, psychoautonomous, depressive, hypochondriac disorders predominated in the clinical picture of patients. Pantogam was prescribed in dose 1.0 g 3 times daily during 45 days. The effect of the drug on cognitive and mental disorders was found. The drug was most effective in patients of group 1. Pantogam was well-tolerated.

Key words: organic brain diseases, therapy, nootropics, pantogam.

Современная психофармакотерапия строится на приоритете безопасности использования психотропных препаратов [1, 5, 10, 12]. Такой подход соответствует принципам и задачам терапии больных с церебрально-органической недостаточностью. Результатом этого является прежде всего унификация подхода к медикаментозному воздействию со смещением акцента от эффективности лечения к его безопасности.

По мнению ряда исследователей [3, 11, 17], появление нового класса психотропных средств — ноотропов ознаменовало качественно новый этап в лечении больных с церебрально-органической недостаточностью.

Анализ современного состояния проблемы свидетельствует, что за последние годы, по данным отечественных и зарубежных исследователей [1, 5, 9, 12, 15, 16], накоплен большой практический опыт применения ноотропных средств для лечения различных когнитивных нарушений, в том числе мнестических, возникающих вследствие гипоксии, интоксикации, травмы, дегенеративных поражений мозга. Они используются также для лечения вестибулярных нарушений, церебральной сосудистой патологии и с целью повышения устойчивости ор-

ганизма к экстремальным условиям. Ноотропные средства положительно зарекомендовали себя в клинике и широко применяются для лечения астенических, астено-депрессивных, интеллектуально-мнестических расстройств [2, 4, 8, 14].

Ноотропы — вещества, оказывающие специфическое влияние на высшие интегративные функции мозга, стимулирующие память и обучение, улучшающие корково-подкорковые связи, а также повышающие устойчивость мозга к повреждающим факторам. В зарубежной литературе ноотропные препараты обозначаются как «усилители когнитивных функций» (*cognitive enhancer*). Наряду с непосредственным влиянием на нарушенные мнестические функции многие ноотропы используются при снижении общего уровня жизнедеятельности человека, возникающего при различных экстремальных воздействиях и заболеваниях (ишемия и травмы мозга, интоксикация, стрессы, негативные ante- и перинатальные воздействия) [13]. В табл. 1 представлен фармакологический спектр действия ноотропных препаратов.

Широкое практическое применение ноотропов диктует необходимость более глубокого изучения особенно-

Таблица 1. Профиль терапевтического действия ноотропных препаратов

Терапевтическое действие	Влияние
Психостимулирующее	На апатию, гипобулию, аспонтанность, бедность побуждений, психическую инертность, психомоторную заторможенность
Антиастеническое	На слабость, вялость, истощаемость, явления физической и психической астении
Седативное транквилизирующее	На раздражительность, эмоциональную слабость
Антидепрессивное	На сниженное настроение
Повышающее уровень бодрствования, ясность сознания	На угнетенное и помраченное сознание
Антиэпилептическое	На эпилептическую пароксизмальную активность
Ноотропное	На задержку развития или нарушение высших корковых функций, уровень суждения и критических возможностей, укрепление коркового контроля и подкорковых уровней активности
Мнемотропное	На память, обучаемость
Адаптогенное	На толерантность к различным экзогенным факторам, в том числе медикаментам
Вазовегетативное	На головную боль, головокружение, вегетативную неустойчивость при церебрастеническом синдроме
Антипаркинсоническое	На экстрапирамидные паркинсонические расстройства, гипокинетогипертонический синдром
Антидискинетическое	На экстрапирамидные дискинетические расстройства

стей их действия, определения стандартов изучения ноотропного эффекта, выделения симптомов-мишеней. До сих пор не нашел своего окончательного решения вопрос дифференцированной терапии нейрометаболическими стимуляторами психических расстройств, обусловленных различными механизмами формирования церебральной недостаточности.

Цель настоящего исследования — изучение эффективности пантогама у пациентов с органическим поражением головного мозга, обусловленным воздействием различных по этиопатогенезу повреждающих факторов.

Пантогам (компания ООО «ПИК-ФАРМА») — кальциевая соль Д-гомопантотеновой кислоты. Своеобразие его спектра действия связана со структурными особенностями, определенными заменой фрагмента β-аланина в молекуле пантотеновой кислоты (витамина В₃) на ГАМК. Д-гомопантотеновая кислота как природный гомолог пантотеновой кислоты обладает седативными свойствами. В эксперименте она снижает спонтанную двигательную активность животных и фенаминовую гиперактивность, затрудняет координацию движений и угнетает ориентировочную активность с признаками миорелаксации. В эксперименте на животных оказывает противосудорожное действие и повышает устойчивость животных к гипоксии. При внутривенном введении вызывает кратковременный гипотензивный эффект и незначительно расширяет периферические сосуды. При приеме внутрь всасывается в течение 1 ч, проникает через гематоэнцефалический барьер. Максимальное накопление в мозговой ткани отмечается через 3 ч после приема препарата. Эффект пантогама обусловлен действием всей молекулы этого соединения, поскольку гомопантотеновая кислота выводится из организма в неизменном виде. Часть ноотропных эффектов реализуется на уровне системы ГАМК-глутаминовой кислоты. Снижение уровня ГАМК свидетельствует в пользу концепции, что гомопантотеновая кислота в мозговой ткани является резервной формой ГАМК. Пантогам участвует в окислении жирных кислот, окислительном декарбоксилировании α-кетокислот, входит в состав коэнзима-А в цикле трикарбоновых кислот.

Материал и методы

Обследовали 68 больных с органической церебральной дисфункцией в возрасте от 40 до 59 лет (средний 45,5±2,3 года).

В зависимости от характера повреждающего фактора все обследуемые были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 35 человек с органическими поражениями головного мозга, вызванными вторично-повреждающими факторами (ВПФ), 2-ю — 33 больных с органическими поражениями головного мозга, развившимися в результате первичных церебрососудистых нарушений (ППФ). Пациенты анализируемых групп были сопоставимы между собой по полу и уровню полученного образования (табл. 2).

К ВПФ относятся факторы, вызывающие дисфункцию ЦНС при системных заболеваниях, когда головной мозг повреждается как одна из систем организма. При ППФ дисфункция ЦНС возникает при непосредственном поражении головного мозга.

Критерии исключения больных из исследования были одинаковыми в обеих группах. В исследование не включались больные в случаях наличия эндогенных психических расстройств, алкоголизма, наркомании, интоксикационных состояний, менинго-энцефалита, тяжелых черепно-мозговых травм, онкологических и других тяжелых соматических заболеваний в стадии обострения и противопоказаний для назначения препарата.

Основными методами исследования являлись: анамнестический, катamnестический, неврологический, клинико-психопатологический, психологический¹, энцефалографический, статистический.

Пантогам назначался по 1,0 г 3 раза в день. Анализируемый этап лечения составлял 45 дней.

Эффективность терапии оценивали с помощью шкал, позволяющих дать количественную и качественную оцен-

¹Психологическое обследование пациентов проводилось при участии сотрудников лаборатории эволюции механизмов памяти кафедры высшей нервной деятельности МГУ им. М.В. Ломоносова (рук. лаб. — проф. Н.А. Тушмалова).

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от характера повреждающего фактора

Заболевание	ВПФ (n=35)		Заболевание	ППФ (n=33)	
	абс.	%		абс.	%
Пороки сердца	8	26,47	Гипертоническая болезнь	18	53,73
Ревматизм	3	38,23			
Частые ангины	12	17,65	Атеросклероз	15	46,27
Отиты в детском возрасте	12	17,65			

Таблица 3. Динамика состояния больных и эффективность терапии по шкале CGI при использовании пантогама у пациентов двух подгрупп

Фактор	Дни лечения															
	10-й		20-й		30-й		45-й		10-й		20-й		30-й		45-й	
	ВПФ	ППФ	ВПФ	ППФ	ВПФ	ППФ	ВПФ	ППФ	ВПФ	ППФ	ВПФ	ППФ	ВПФ	ППФ	ВПФ	ППФ
Выраженность заболевания	68,6	0,001	72,7	0,002	42,9	0,037	51,5	0,078	37,1	0,012	45,5	0,026	37,1	0,012	42,4	0,024
Общее улучшение	74,3	0,003	69,7	0,001	54,3	0,092	63,6	0,598	48,6	0,034	51,5	0,131	45,7	0,019	48,5	0,081
Терапевтический эффект	65,7	0,001	69,7	0,001	54,3	0,346	60,6	0,438	48,6	0,160	54,5	0,205	40,0	0,038	51,5	0,131

Примечание. Здесь и в табл. 4 изменения показателей состояния больных даны в % по отношению к 100% до лечения.

ку состояния больных до терапии (0-й день), через 3 ч после приема первой дозы препарата и затем на 10-й, 20-й, 30-й и 45-й дни терапии. Использовали: шкалу общего клинического впечатления (CGI), шкалу депрессий Монтгомери и Асберга (MADS), шкалу оценки побочных эффектов препаратов, набор патопсихологических и нейропсихологических методик.

Проводили как визуальный, так и математический анализ биоэлектрической активности мозга. Визуальный анализ ЭЭГ осуществляли на основе классификации Е.А. Жирмунской [7]. Частотно-амплитудные характеристики и топографическое распределение ритмов ЭЭГ определяли с помощью спектрального анализа ЭЭГ методом быстрого преобразования Фурье с усреднением не менее 30 эпох по 2 с с последующим картированием по системе BRAINSYS (Россия). ЭЭГ записывали до приема пантогама, через 3 ч после первой дозы, на 10-й день терапии и по завершению курсового лечения (45-й день). Результаты этой части исследования подробно изложены ранее [17] и здесь излагаются кратко.

Результаты

До начала терапии психическое состояние больных характеризовалось тремя синдромами: астеническим, церебрастеническим и психоорганическим, которые сочетались с диссомническими, психовегетативными, депрессивными, ипохондрическими нарушениями.

При психологическом обследовании у больных были выявлены нарушения процессов запоминания и воспроизведения; снижение продуктивности психических функций с явлениями быстрой истощаемости и снижение зрительного гнозиса.

Через 3 ч после приема первой дозы пантогама изменений в состоянии больных отмечено не было. Его терапевтический эффект выявлялся с 10-го дня терапии. Уже к 10-му дню от начала приема препарата были отмечены статистически достоверные изменения в психическом статусе пациентов по CGI (табл. 3).

К 10-му дню терапии у пациентов анализируемых групп (табл. 4) статистически достоверно ($p < 0,001$) уменьшилась выраженность аффективных и астенических расстройств с тенденцией большей выраженности терапевтического эффекта у больных 1-й группы (ВПФ).

К этому времени пациенты переставали говорить о плохом настроении («опечаленности»), равнодушии к собственной внешности, подавленности, ощущении безнадежности, что находило свое отражение в речи, выражении лица, жестах и действиях (объективная и субъективно ощущаемая «опечаленность»). Редукции подвергались выявленные при тщательном расспросе мысли о вине, неполноценности (пессимистические и суицидальные мысли), повышенная физическая и интеллектуальная недостаточность (вялость). Общее улучшение состояния больных способствовало уменьшению наблюдаемого у них ослабленного интереса к окружающему миру или деятельности, которая ранее доставляла удовольствие; отмечалось усиление способности реагировать на обстоятельства и людей, возникал нормальный интерес к окружающему миру и людям (способность чувствовать).

Редукция диссомнических расстройств, по-видимому, являлась не столько результатом действия препарата, сколько следствием общего улучшения состояния больных.

Данные психологического тестирования свидетельствуют о том, что под влиянием пантогама происходит увеличение не только объема кратковременной памяти, но и отсроченного воспроизведения (табл. 5).

Мнемоторный эффект проявлялся не ранее 30-го дня терапии, что позволяло рассматривать этот феномен в рамках «медленного» компонента действия препарата. К «медленному» компоненту действия относился и собственно ноотропный эффект, оцениваемый по позитивной динамике уровня суждения и критических возможностей, улучшения концентрации внимания, повышения интереса к окружающему, возможности выделения приоритетов, расширения познавательной деятельности. Нормализация интеллектуальных расстройств с возможно-

Таблица 4. Динамика состояния больных при лечении пантогамом (по MADS)

Фактор	Дни лечения															
	10-й				20-й				30-й				45-й			
	ВПФ		ППФ		ВПФ		ППФ		ВПФ		ППФ		ВПФ		ППФ	
	%	p	%	p	%	p	%	p	%	p	%	p	%	p	%	p
Объективно выявляемое снижение настроения	37,1	0,001	51,5	0,001	25,7	0,316	42,4	0,456	17,1	0,067	27,3	0,045	11,4	0,016	12,1	0,001
Субъективно ощущаемое снижение настроения	40,0	0,001	60,6	0,001	22,9	0,133	33,3	0,028	20,0	0,076	18,2	0,001	8,6	0,003	12,1	0,001
Внутреннее напряжение	51,4	0,001	48,5	0,001	37,1	0,242	36,4	0,321	25,7	0,033	21,2	0,021	17,1	0,004	21,2	0,021
Нарушение сна	62,9	0,001	66,7	0,001	45,7	0,166	54,5	0,311	37,1	0,038	33,3	0,008	18,2	0,001	22,9	0,001
Недостаток концентрации	77,1	0,005	78,8	0,007	62,9	0,208	63,6	0,172	48,6	0,003	51,5	0,022	34,3	0,001	42,4	0,003
Вялость	51,4	0,001	54,5	0,001	37,1	0,242	42,4	0,326	25,7	0,033	30,3	0,047	14,3	0,002	18,2	0,003
Неспособность чувствовать	45,7	0,001	51,5	0,001	40,0	0,640	45,5	0,626	17,1	0,013	27,3	0,045	14,3	0,006	21,2	0,011
Пессимистические мысли	28,6	0,001	39,4	0,001	11,4	0,008	24,2	0,185	0	-	9,1	0,005	0	-	0	-

Таблица 5. Мнестические функции и продуктивность в процессе терапии пантогамом у исследуемых пациентов

Группа больных	Запоминание 10 слов				Продуктивность (корректурная проба)			
	число воспроизведенных слов		отсроченное воспроизведение (число слов, воспроизведенных через 1 ч)		число знаков, отмеченных за 3 мин		число ошибок	
	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
ВПФ (n=35)	4,9±1,5	7,0±1,0	5,1±0,9	6,6±1,1	42,5±1,5	47,6±1,9	6,1±0,9	3,3±0,5
p	0,002		0,297		0,016		0,043	
ППФ (n= 33)	4,6±1,1	6,4±1,5	4,5±0,3	6,1±0,4	38,8±0,7	41,1±0,6	7,5±0,8	4,5±0,3
p	0,037		0,410		0,136		0,016	

Примечание. p – достоверность различий по отношению к периоду до начала терапии.

стью постановки целевых задач, создания «дизайна», концентрации волевых усилий и целенаправленной деятельности можно рассматривать как результат нормализации высших корковых функций, укрепление коркового контроля и подкорковых уровней активности.

Анализ данных, полученных в процессе проведения корректурной пробы, выявил у больных обеих групп к 45-му дню терапии значительное снижение числа ошибок, уменьшение времени, требуемого для выполнения задания.

Наибольшая эффективность препарата отмечена у пациентов группы ВПФ. Выраженность заболевания у них к 45-му дню терапии составила 37,1% от болезненных расстройств, наблюдаемых до приема пантогама против 42,4% у пациентов группы ППФ. Терапевтический эффект по окончании терапии, оцениваемый как «значительное» и/или «умеренное» улучшение был также достоверно выше у пациентов с ВПФ (74,3% наблюдений, p=0,05), что отражено на рис. 1.

Интересные данные были получены при ЭЭГ-исследовании. Так, при когерентном анализе уже после разового приема пантогама и в первые дни терапии было

выявлено достоверное усиление связей по α-активности затылочных областей с центральными, средне- и задневисочными зонами левого полушария и ослабление связей по патологическим медленным ритмам левой лобной области с ипсилатеральными отделами головного мозга. К завершению курсового лечения выявлено достоверное ослабление связей между центральными зонами обоих полушарий как по медленноволновой, так и по быстроволновой активности. Эти данные могут свидетельствовать об утрате препаратом к этому времени активирующего эффекта. Усиление связей по α-ритму между центральной зоной справа и височным отделом головного мозга слева, между правой теменной и левой височной областями подтверждает ранее сделанный вывод об усилении ассоциативных связей и оптимизации деятельности мозга в состоянии активного бодрствования.

Вызванные терапией изменения электрофизиологических параметров более чем в половине случаев наступали раньше, чем наблюдалось изменение клинической симптоматики. Так, мнемоторный эффект, по результатам психологического обследования, наступал не ранее 30-го дня терапии, в то время как диффузное снижение во

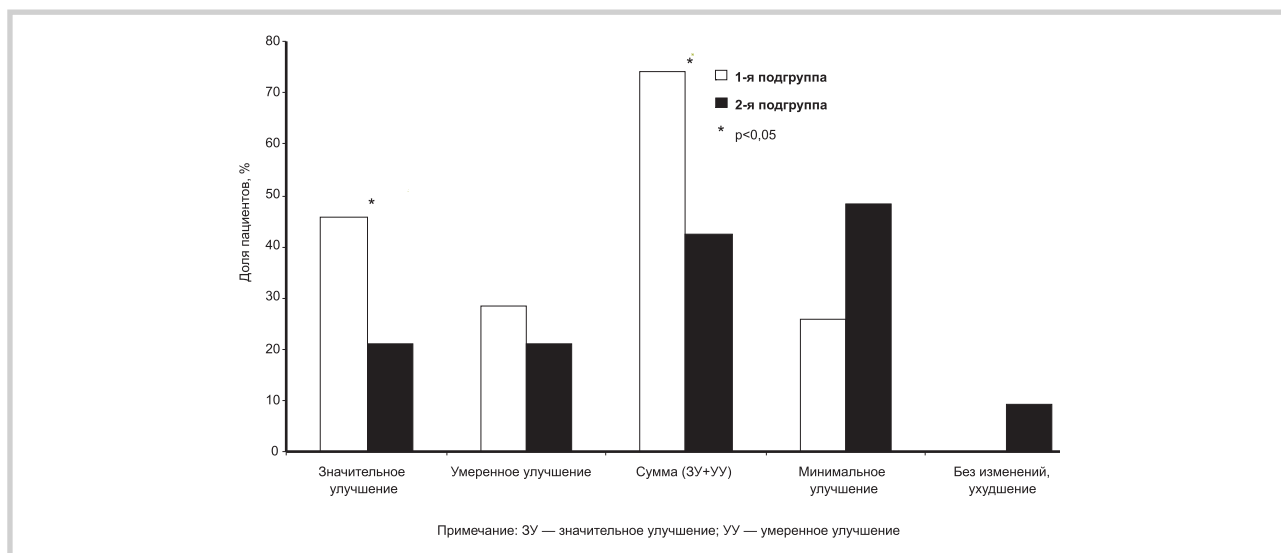


Рис. 1. Распределение пациентов по эффективности терапии пантогамом по шкале CGI.

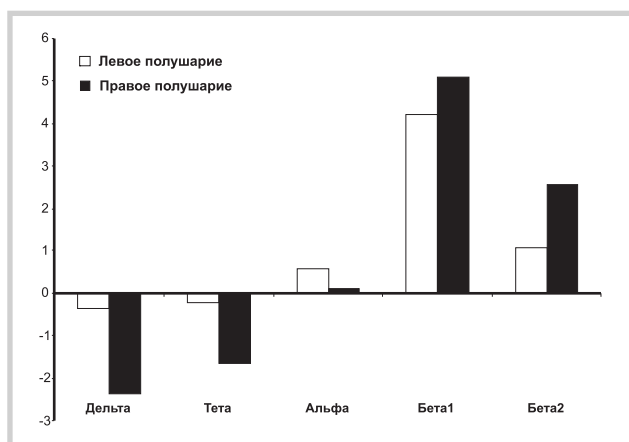


Рис. 2. Динамика средних значений (по всем областям) спектральной мощности ритмов ЭЭГ в первые часы после приема пантогама.

всех отведениях со статистически достоверным акцентом в правой височной области δ -ритма было отмечено уже в первые часы после приема препарата [17] (рис. 2).

Обсуждение

Изучение терапевтической эффективности пантогама выявило, что препарат является эффективным средством для коррекции психических и когнитивных расстройств у пациентов с органическим поражением головного мозга, вызванным как вторично мозговыми вредностями, так и церебральной сосудистой патологией. Спектр клинического действия изучаемого лекарственного средства определяется антиастеническим, антидепрессивным, вазовегетативным, ноотропным и мнемотропным эффектами.

Наибольшая редукция психопатологических симптомов отмечается по шкале психовегетативных, мнестических и астенических расстройств. Специфической точкой приложения препарата является улучшение концентрации внимания, пространственного восприятия и зрительного гнозиса.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о наибольшей эффективности препарата в рамках органических расстройств, вызванных вторично мозговыми вредностями. Если учесть, что в сложной патогенетической цепи формирования когнитивных нарушений у пациентов с резидуальной органической патологией одним из механизмов является нарушение ГАМКергической системы головного мозга, а гомопантотеновая кислота в мозговой ткани является резервной формой ГАМК, то становится понятной выявленная особенность действия препарата.

ЭЭГ-исследование в ходе ноотропной терапии может служить предиктором эффективности лечения когнитивных расстройств у больных с органической церебральной патологией. Выявленные взаимозависимые изменения клинической симптоматики и ЭЭГ-данных, указывающих на снижение δ -ритма, прослеживаемое на всех этапах приема пантогама, позволяют подтвердить положение о том, что δ -ритм имеет негативное влияние на формирование следовых процессов памяти.

Таким образом, эффективность лечения психических расстройств и когнитивных нарушений в рамках органических поражений головного мозга значительно повышается, если в комплекс проводимых терапевтических мероприятий включаются ноотропные препараты, при выборе которых учитываются механизмы формирования церебральной патологии. Проведение спектрального и когерентного анализа повышает информативность ЭЭГ-исследования при оценке терапевтической эффективности нейрометаболическими стимуляторами.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аведисова А.С.* Особенности психофармакотерапии у больных с пограничными психическими расстройствами. М 1998.
2. *Аведисова А.С. и др.* Анализ зарубежных исследований ноотропных препаратов (на примере пирacetama). Рос психиат журн 2001;1:46—54.
3. *Авруцкий Г.Я., Нисс А.И.* Клинические аспекты терапии ноотропными препаратами. Фармакология ноотропов (экспериментальное и клиническое изучение). М 1989;112—118.
4. *Бенькович Б.И., Файзуллоев А.З.* Влияние пикамилон и пантогама на механизмы памяти и внимания у больных с невротическими и неврозоподобными расстройствами. Пикамилон в современной психиатрической и неврологической практике. М 1994.
5. *Воронина Т.А.* Фармакология ноотропов. М 1989;8—19.
6. *Воронина Т.А. и др.* Ноотропные и анксиолитические свойства разных доз пирacetama. Экспериментальная и клиническая фармакология. М 2000;2:9—11.
7. *Жирмунская Е.А.* Клиническая электроэнцефалография (цифры, гистограммы, иллюстрации). М 1993;35.
8. *Ковалев Г.В., Музыченко А.П.* Применение ноотропных средств в психиатрии и наркологии. Ноотропные средства. Волгоград 1990;217—294.
9. *Ковлер М.А. и др.* Фармакологические свойства и клиническое применение нейробутала — нового российского ноотропного препарата (анализ данных неврологических и психиатрических клиник). Соц и клин психиат 1998;3:68—72.
10. *Краснов В.Н., Юркин М.М., Войцех В.Ф. и др.* Психические расстройства у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Соц и клин психиат 1993;1.
11. *Краснов В.Н., Музыченко А.П.* Новый нейрометаболический церебропротектор идебинон: перспективы применения в психиатрии. Соц и клин психиат 2000;1:61—63.
12. *Мосолов С.Н.* Современные тенденции развития психофармакологии. Журн неврол и психиат 1998;5:12—19.
13. *Петров В.И., Озеров А.А.* Сравнительная ноотропная активность пикамилон, пантогама и новых аналогов медиаторных аминокислот. Пикамилон в современной неврологической и психиатрической практике. М 1994;42—49.
14. *Плотников М.Б. и др.* Итоги разработки новых церебропротекторов для лечения нарушений мозгового кровообращения. Материалы конференции, посвященной 15-летию НИИ фармакологии. Томск 1999;10:78—87.
15. *Рогачева Т.А., Мельникова Т.С., Лубсанова С.В.* Нооклерин в коррекции астенических расстройств у больных эпилепсией. Съезд психиатров России, 14-й: Материалы. М 2005;247.
16. *Рогачева Т.А., Мельникова Т.С., Краснослободцева Л.А.* Динамика электроэнцефалографических параметров у больных с органическим поражением головного мозга под влиянием нейрометаболических стимуляторов. Журн психиатр 2008;108:1:1—6.
17. *Сапегин И.Д., Бекетов А.И.* Влияние пикамилон и фенибута на кровоснабжение головного мозга в условиях покоя и при гравитационных воздействиях. Журн экспер и клин фармакол 1993;1:28—31.