

Применение препарата Пантогам актив в коррекции когнитивных и астенических расстройств у больных эпилепсией

Рогачева Т. А., Краснослободцева Л. А.

Проведено исследование эффективности и безопасности использования рацемата гопантеновой кислоты (препарата Пантогам актив) у 63 больных с различными формами эпилепсии и наличием когнитивных и астенических расстройств в клинической картине заболевания. Средний возраст пациентов к моменту исследования составил $31,7 \pm 6,3$ года, средняя длительность заболевания — $6,7 \pm 1,5$ года.

Показано, что, обнаруживая активность в купировании астенических расстройств, улучшении концентрации внимания и в целом позитивно влияя на память, Пантогам актив является эффективным средством коррекции когнитивных и астенических расстройств у больных эпилепсией. Препарат хорошо переносится больными, не снижает порога судорожной готовности и не приводит к срыву ремиссии.

Ключевые слова: Пантогам актив, эпилепсия, астенические расстройства, когнитивные нарушения.

Эпилепсия — одно из наиболее распространенных заболеваний ЦНС. В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений наличие большого разнообразия психических нарушений в клинической картине болезни. При этом ведущее место в структуре психических расстройств занимает дефект когнитивного функционирования [4, 11, 15, 17, 18]. Он наблюдается на всех этапах течения эпилептического процесса — либо изолированно, либо в сочетании с другими психопатологическими девиациями. В структуре когнитивных расстройств наиболее часто выявляется снижение функций памяти и внимания. Указанные нарушения снижают качество жизни пациентов и диктуют необходимость поиска действенных средств их коррекции [2, 12, 14, 16].

Одним из основных направлений терапии этих нарушений является применение препаратов, оказывающих прямое активирующее влияние на интегративные механизмы мозга, — нейрометаболических стимуляторов. Вместе с тем общеизвестен риск усиления судорожной готовности при применении препаратов ноотропного действия, что сдерживает их широкое использование в лечении когнитивных и астенических расстройств у пациентов, страдающих эпилепсией [5–7, 9, 10].

Целью исследования явилось выяснение эффективности и безопасности применения рацемата гопантеновой кислоты (препарата Пантогам актив®) при коррекции когнитивных и астенических расстройств у больных эпилепсией.

Пантогам актив® представляет собой рацемическую смесь равных количеств R-формы гопантеновой кислоты и ее S-изомера. Присутствие изомера улучшает транспорт и взаимодействие препарата с рецепторами ГАМК. По данным фирмы-изготовителя — ООО «ПИК-ФАРМА», Пантогам актив® обладает более выраженным ноотропным действием, чем препарат гопантеновой кислоты первого поколения — Пантогам, а также легким противосудорожным антидепрессивным и анксиолитическим эффектом. Пантогам актив® повышает устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсических

веществ, стимулирует анаболические процессы в нейронах, сочетает умеренное седативное действие с мягким стимулирующим эффектом. Препарат обладает антиастеническим действием, уменьшает моторную возбудимость и упорядочивает поведение, а также активирует умственную деятельность и работоспособность, вызывает снижение патологически повышенного пузырного рефлекса и тонуса детрузора.¹

Материал и методы исследования

Материалом исследования явились данные, полученные в ходе обследования и лечения 63 пациентов обоего пола с наличием в клинической картине заболевания когнитивных и астенических расстройств. В соответствии с современными диагностическими критериями эпилепсии и эпилептических припадков, больные разделились на пациентов с криптогенной парциальной эпилепсией (37 чел.), симптоматической парциальной эпилепсией (7 чел.) и идиопатической генерализованной эпилепсией (19 чел.). Диагноз симптоматической эпилепсии был верифицирован данными КТ и МРТ. Из 44 пациентов с симптоматической и условно симптоматической (криптогенной) эпилепсией 17 находились на стадии ремиссии припадков, у 27 в клинической картине болезни имели место простые и/или сложные парциальные припадки с/без их вторичной генерализации. Из 19 больных с идиопатической генерализованной эпилепсией у 9 отмечалась ремиссия припадков, в остальных 10 случаях приступы носили характер простых абсансов (2 чел.) либо генерализованных судорожных припадков (8 чел.).

Средний возраст больных к моменту исследования составил $31,7 \pm 6,3$ года, средняя длительность заболевания — $6,7 \pm 1,5$ года, продолжительность ремиссии — $4,8 \pm 0,6$ года. Из 26 пациентов, находившихся в ремиссии, лечение антиконвульсантами принимали 18 человек, 8 пациентам антиконвульсивная терапия была завершена. Длительность ремиссии на фоне отсутствия лечения варьировала от 6 месяцев до 5 лет и в среднем составляла $1,8 \pm 0,3$ года.

Пациенты получали препараты вальпроевой кислоты, окскарбазепин, карбамазепин, леветирацетам в режиме моно-

¹ Данные инструкции производителя.

Пантогам®

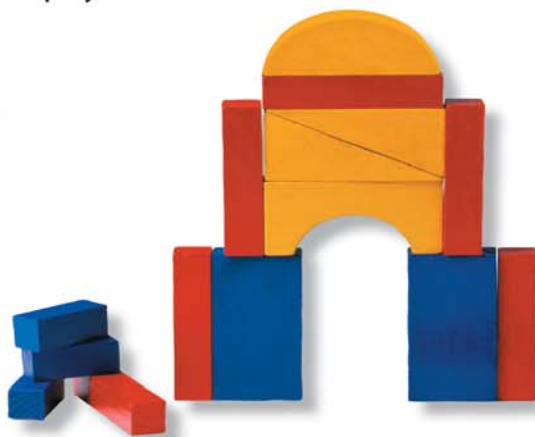
гопантенная кислота

Пантогам актив®

рац-гопантенная кислота

**- НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ
ноотропной терапии**

- ▲ Активирует умственную деятельность и работоспособность
- ▲ Уменьшает моторную возбудимость
- ▲ Упорядочивает поведение



№ - 001667108, 000339105, 003873108



**АКТИВНАЯ
РАБОТА МЫСЛИ**

или политерапии. Пантогам актив® назначался в течение 45 дней в дозе 900 мг/сут. в 3 приема. Дополнительным требованием являлось отсутствие ноотропной терапии в течение как минимум 30 дней, предшествовавших исследованию.

В работе использовались ЭЭГ, экспериментально-психологический, статистический методы исследования. Психологические тесты были направлены на изучение внимания и памяти. Определение свойств внимания (степени его концентрации и устойчивости) осуществлялось методом корректурной пробы.

Исследование свойств памяти имело целью «измерить» объем различных видов памяти и оценить ее структуру [8]. Соответствующие экспериментально-психологические методики описаны в *таблице 1*. Наряду с применением этих методик производилась также оценка запоминания (максимальный результат заучивания 10 слов после 5 предъявлений) и прочности запоминания при отсроченном воспроизведении после интерференции.

Кроме того, были использованы:

1) шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression scale, CGI), позволяющая количественно оценить терапевтическую эффективность препарата по тяжести состояния (CGI-1) и его динамике (CGI-2). Респондерами признавали пациентов с баллами по CGI-1 и CGI-2 от 1 до 3 [19];

2) шкала общего впечатления пациента (Patient Global Impression scale, PGI), где 1 балл соответствует очень выраженному улучшению состояния, а 7 баллов — очень сильному ухудшению состояния;

3) шкала оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20), которая позволяет количественно оценить общую тяжесть астении и тяжесть ее подтипов. Шкала состоит из 20 утверждений, отражающих общую астению, пониженную активность, снижение мотивации, физическую астению и психическую астению. Каждый пункт оценивается от 1 до 5 баллов;

4) визуальная аналоговая шкала астении (ВАШ), где отсутствие усталости оценивается в 0 баллов, максимальная степень усталости — в 10 баллов [10];

5) структурированная шкала регистрации побочных эффектов (Udvald for Kliniske Undersogelser scale, UKU) [19].

Исследование регуляторных функций проводилось с помощью Висконсинского теста сортировки карточек (Wisconsin Card Sorting, WCS) [13]. Перед обследуемым ставилась задача сортировать 124 тестовых карточки с четырьмя геометрическими изображениями четырех разных цветов в соответствии с четырьмя исходными карточками. При сортировке тестовые карточки приобщались к одной из исходных, для усвоения требуемого способа категоризации необходимо было руководствоваться подкрепляющими указаниями экспериментатора. Принцип сортировки произвольно менялся экспериментатором после получения от испытуемого 10 правильных ответов. Оценивались следующие показатели теста: а) количество выполненных категорий; б) количество персеверативных ошибок (случаев продолжения сортировки по предыдущей правильной или произвольно избранной категории); в) общее число ошибок; г) количество ответов концептуального уровня; д) поддержание стратегии.

Состояние больных оценивали до начала терапии (базовый визит), на 14-й и 45-й дни лечения.

Статистический анализ материала осуществлялся с использованием средних величин (M), стандартной ошибки (m) и медианы (X). Производилась также проверка на нормальность распределения. Оценка статистической значимости различий между группами выполнялась с помощью критериев Стьюдента и Вилкоксона [1, 3]. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Исследование функции внимания у больных эпилепсией до начала терапии позволило характеризовать его как неустойчивое, с отчетливым снижением показателя концентрации внимания. Это касалось как больных на стадии активно текущего процесса, так и пациентов, у которых отмечалась ремиссия припадков.

На фоне терапии препаратом Пантогам актив® (14-й день) и по завершении курса его применения (45-й день) пациенты отмечали улучшение концентрации внимания и повышение его устойчивости. Субъективную оценку подтверждали объективные показатели (*табл. 2, 3*).

Анализ данных, полученных в процессе проведения корректурной пробы, выявил у больных двух групп наблюдения

Таблица 1

Экспериментально-психологические методики, использовавшиеся для изучения нарушений памяти

№	Название психологических методик	Процедура тестирования
1.	Исследование кратковременной памяти (слуховой и зрительной)	Предъявляется список из 15 не связанных между собой трех-, пятибуквенных слов или двузначных чисел 1 раз на слух или на 30 сек. зрительно. Нужно воспроизвести запомнившиеся элементы в любом порядке немедленно после окончания предъявления
1.	Исследование образной памяти	На 30 сек. предъявляется таблица из 16 не связанных между собой рисунков конкретных предметов. Требуется сразу после предъявления по памяти схематично начертить эти рисунки, сохраняя их взаимное расположение
2.	Исследование ассоциативной памяти (пиктограммы)	Предъявляются на слух 11 понятий. Для запоминания каждого нужно нарисовать знак (пиктограмму), который ассоциируется с данным понятием. Требуется воспроизвести понятия через 60 мин., используя пиктограммы
3.	Исследование смысловой памяти (воспроизведение рассказа)	Зачитывается 1 раз небольшой рассказ, содержащий 16 смысловых единиц. Сразу после прослушивания нужно воспроизвести содержание рассказа

к 45-му дню терапии значительное снижение числа ошибок (до терапии — $6,1 \pm 0,9$ у больных в стадии ремиссии и $7,5 \pm 0,8$ у пациентов в стадии активного процесса, на 45-й день от начала лечения — $3,5 \pm 0,3$ и $5,5 \pm 0,3$ соответственно, $p < 0,05$), уменьшение времени, требуемого для выполнения задания (до терапии — $12,9 \pm 2,4$ мин., на 45-й день от начала лечения — $9,9 \pm 1,7$ мин., $p < 0,05$).

Концентрация внимания выросла в среднем в 1,34 раза относительно исходного уровня, а «кривая истощаемости» у 78,1% больных свидетельствовала о хорошей устойчивости работоспособности.

К концу анализируемого периода (к 45-му дню терапии) более чем у половины пациентов на стадии активно текущего процесса и у 87% испытуемых на стадии ремиссии припадков произошло увеличение объема как кратковременной памяти, так и отсроченного воспроизведения.

У 38 больных была проведена оценка действия препарата на астеническую симптоматику. До лечения средняя сумма баллов шкалы оценки астении MFI-20, отражающих общую астению, составляла $14,3 \pm 2,1$. По визуальной аналоговой шкале астении пациенты оценивали себя от 6,0 до 9,0 балла (средний показатель — 7,1 балла) (рис.). На 45-й день терапии по визуальной аналоговой шкале астении больные оценивали себя от 3,5 до 1,0 балла (средний показатель — 2,9 балла), а средняя сумма баллов подшкалы общей астении

шкалы оценки астении MFI-20 составила $7,2 \pm 1,3$. При этом из 38 больных респондерами оказались 35 человек. В трех случаях показатели мало отличались от фона.

Динамика общих показателей когнитивной деятельности и антиастенический эффект препарата Пантогам актив® в зависимости от дня терапии представлены в таблице 3.

Следует отметить, что статистически значимые изменения в психическом статусе пациентов, оцененном по шкале общего клинического впечатления, были отмечены уже к 14-му дню от начала терапии.

По мере редукции астенической симптоматики пациентами отмечалось улучшение качества жизни. В группе ремиттеров к 45-му дню лечения 76,6% оценили качество жизни как

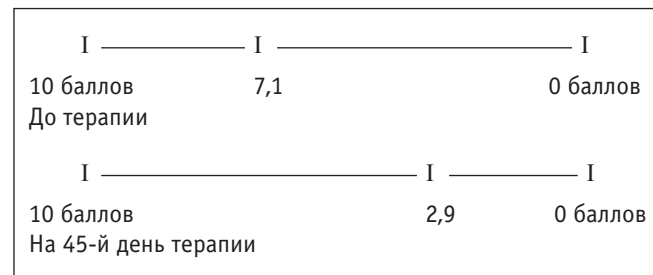


Рис. Визуальная аналоговая шкала астении

Таблица 2
Краткосрочное и отставленное запоминание 10 слов и результаты корректурной пробы у пациентов до и после терапии препаратом Пантогам актив®

Группы	Запоминание 10 слов				Продуктивность (корректурная проба)			
	Количество воспроизведенных слов		Отсроченное воспроизведение (число слов, воспроизведенных через 1 час)		Количество знаков, отмеченных за 3 мин.		Количество ошибок	
	до терапии, М ± m	после терапии, М ± m	до терапии, М ± m	после терапии, М ± m	до терапии, М ± m	после терапии, М ± m	до терапии, М ± m	после терапии, М ± m
Больные в стадии ремиссии припадков (n = 26)	6,2 ± 1,1	7,3 ± 1,0	6,8 ± 0,9	7,6 ± 1,1	43,6 ± 1,5	48,9 ± 1,7	6,1 ± 0,9	3,5 ± 0,3
p	0,002*		0,297		0,016*		0,037*	
Больные в стадии активного процесса (n = 37)	5,3 ± 1,1	6,2 ± 1,3	5,8 ± 0,3	6,4 ± 0,4	36,7 ± 0,9	40,1 ± 0,4	7,5 ± 0,8	5,5 ± 0,3
p	0,037*		0,410		0,138		0,026*	

* Различия между исходными и итоговыми показателями являются статистически значимыми.

Таблица 3
Динамика показателей когнитивной деятельности и показателей шкалы астении у больных эпилепсией

Параметры	Дни терапии			p
	0-й	14-й	45-й	
Объем памяти, М ± m	5,8 ± 0,4	6,2 ± 1,0	6,7 ± 0,8	< 0,05
Время реакции*, М ± m, сек.	0,684 ± 0,061	0,573 ± 0,043	0,468 ± 0,053	< 0,05
Темп работоспособности, М ± m, мин.	12,9 ± 2,4	11,8 ± 1,9	9,9 ± 1,7	< 0,05
∑ баллов**, М ± m	14,3 ± 2,1	10,1 ± 1,8	7,2 ± 1,3	< 0,05

* Латентное время ответа.
** Подшкалы общей астении.

Показатели Висконсинского теста до проведения терапии и на фоне лечения препаратом Пантогам актив®

Показатели Висконсинского теста (n = 42)	0-й день терапии, M ± m	45-й день терапии, M ± m	p
Количество законченных категорий	4,1 ± 1,2	4,3 ± 0,8	> 0,05
Общее количество ошибок	47,6 ± 8,4	26,7 ± 5,3	< 0,05
Количество персеверативных ответов	36,5 ± 9,6	23,4 ± 3,7	< 0,05
Количество ответов концептуального уровня	71,6 ± 3,4	79,4 ± 2,3	> 0,05
Поддержание стратегии	1,1 ± 0,9	0,8 ± 0,3	> 0,05

«отличное» и «хорошее», 13,3% — как «скорее хорошее» и 10,1% — как «умеренное». В группе больных с активно текущим эпилептическим процессом 36,3% оценили качество жизни как «хорошее» и 63,7% отметили его «умеренное улучшение», ссылаясь при этом на приступы, протекающие с той же частотой и интенсивностью, что и до назначения препарата.

Исследование способности к целенаправленной деятельности с помощью Висконсинского теста до начала терапии выявило у больных сложности в выборе и поддержании выбранной стратегии, в то время как инициация интеллектуальной деятельности и процесс принятия решения страдали в меньшей степени (табл. 4).

Интеллектуальные персеверации отражали нарушение произвольного контроля процесса интеллектуальной деятельности и снижение избирательного внимания. К концу лечения (на 45-й день терапии) было обнаружено статистически значимое уменьшение количества ошибок и числа персеверативных ответов. Возросло количество ответов концептуального уровня, хотя улучшение данного показателя не достигло статистически значимых значений.

Препарат одинаково хорошо переносился больными как с идиопатической, так и с симптоматической/криптогенной формой эпилепсии. В целом в процессе лечения нежелательный эффект был зарегистрирован у 8 (12,7%) из 63 больных и включал в себя: головную боль — 6,38%, боли в области желудка — 4,25%, головокружение — 2,12%. Эти явления наблюдались в первые дни терапии и в дальнейшем самостоятельно редуцировались у всех 8 пациентов. Степень их выраженности была минимальной и не диктовала необходимости прекращения лечения. Следует отметить, что препарат не вызывал срыва ремиссии припадков, а в группе больных с активно текущим эпилептическим процессом не приводил к учащению приступов. При ЭЭГ-контроле лишь в трех случаях была выявлена отрицательная динамика в виде увеличения количества пароксизмальных вспышек, в основном θ- и δ-диапазонов. Эти изменения были обнаружены на 3-й и 14-й день терапии и полностью регрессировали к 45-му дню.

Заключение

Исследование по применению препарата Пантогам актив® у больных эпилепсией выявило его позитивное влияние на психофизиологические параметры: препарат способствовал усилению концентрации внимания и повышению его устойчивости. К завершению лечения (на 45-й день) у больных наблюдалось гармоничное улучшение количественных и качественных характеристик памяти: одновременно происходили увеличение объема памяти и нормализация ее структуры. Препарат обнаружил значительную эффективность при лечении астенических расстройств. Он хорошо переносился больными, не снижал порога судорожной готовности и не приводил к срыву ремиссии.

Надо признать, что, обнаруживая активность в купировании астенических расстройств, улучшении концентрации внимания и в целом позитивное влияя на память, Пантогам актив® является эффективным и безопасным средством коррекции когнитивных и астенических расстройств у больных эпилепсией.

Литература

1. Бейли Н. Статистические методы в биологии. М.: Иностранная литература, 1962. 260 с.
2. Болдырев А. И. Социальный аспект больных эпилепсией. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Медицина, 1997. 208 с.
3. Ефремов А. Ф. Применение статистики при обработке клинических и экспериментальных данных / А. Ф. Ефремов, В. А. Ярыгина. Горький, 1966. 83 с.
4. Казаковцев Б. А. Психические расстройства при эпилепсии. М.: Амипресс, 1999. 415 с.
5. Максимова Э. Л. Пантогам в эпилептологической практике // Ноотропные препараты. М., 1998. С. 39–42.
6. Музыченко А. П. Применение препарата Пантогам при лечении больных с нервными и психическими расстройствами // Ноотропные препараты. М., 1998. С. 14–20.
7. Применение препарата МагнеВ6 для лечения тревожно-депрессивных состояний у больных эпилепсией / В. В. Калинин [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. 2004. Т. 104. № 8. С. 51–55.
8. Рамендик Д. М. Психология и психологический практикум / Д. М. Рамендик, О. В. Одинцова. М.: Химия, 2004. 239 с.
9. Рогачева Т. А. Влияние Нооклерина на функцию памяти и внимания у больных эпилепсией в ремиссии // Соц. и клин. психиатрия. 2005. Т. 15. № 1. С. 65–68.
10. Рогачева Т. А. Закономерности становления и течения ремиссии при эпилепсии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2006. 319 с.
11. Рогачева Т. А. Ремиссии при эпилепсии // Мат-лы Рос. конф. «Современные тенденции организации психиатрической помощи: клинические и социальные аспекты». М., 2004. С. 201.
12. Addington J. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia / J. Addington, D. Addington // Schizophr. Bull. 1999. Vol. 25. № 1. P. 173–182.
13. Heaton R. K. Wiscconsin Card Sorting Test Manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, 1981.
14. Linden M. Antidepressant medication and improvement of quality of life // WPA teaching bulletin on depression. 1996. Vol. 3. № 9. P. 4–5.
15. Perrine K. Cognitive deficits in epilepsy and contribution to psychopathology / K. Perrine, T. Kiolbasa // Neurology. 1999. Vol. 53. № 5. Suppl. 2. P. S39–48.
16. Rogacheva T. A. Quality of life in patients with epilepsy // 13th World Congress of Psychiatry. Cairo, 2005. P. 759.
17. Schmitz B. Depressive disorders in epilepsy / Ed. by M. Trimble, B. Schmitz. Guildford: Clarius Press LTD, 2002. P. 19–34.
18. Seizures, affective disorders and anticonvulsant drug / Ed. by M. Trimble, B. Schmitz. Guildford: Clarius Press LTD, 2002. 199 p.
19. Structure and Content of Clinical Study Reports. Directive 75/318/EEC, 1995. 98 p. ■