

## **Праμισтар в терапии когнитивных и эмоционально-волевых нарушений при цереброваскулярной патологии**

*Малахов В.А., Волох Ф.О., Шулико С.Г., Машкин И.Н., Харьковская медицинская академия последипломного образования, Чугуевская центральная районная больница*

### **Резюме**

В статье представлена оценка влияния Прамистара на когнитивную и эмоционально-волевою сферу у пациентов с хронической церебральной ишемией.

### **Ключевые слова**

Хронические церебральные ишемии, пациенты, функции, Праμισтар.

Хронические церебральные ишемии (ХЦИ) представляют собой наиболее распространенные заболевания в ангионеврологии [6], а лечение неврологических и когнитивных нарушений при ХЦИ остается весьма актуальным. Выбор данного препарата был обусловлен мультимодальным механизмом действия Прамистара (прамирацетама). Прамирацетам ингибирует нейрпептидазы головного мозга, приводя к накоплению пептидов, участвующих в формировании долгосрочной памяти. Он стимулирует систему захвата холина и ускоряет синтез ацетилхолина, в результате чего улучшается синаптическая передача. Ацетилхолин, в свою очередь, запускает активность синтетазы оксида азота, который играет важную роль в процессах обучения и памяти, особенно формирования краткосрочной памяти. Не менее важен и мощный сосудорасширяющий эффект оксида азота (NO), обуславливающий направленное вазотропное действие Прамистара [1, 2]. При этом Праμισтар улучшает показатели реологических свойств крови и гемостаза, снижает степень адгезии и агрегации тромбоцитов, снижает вязкость плазмы и улучшает микроциркуляцию [8]. Механизм влияния прамирацетама на головной мозг заключается в ускорении прохождения глюкозы через гематоэнцефалический барьер, стабилизации мембран нейронов и повышении в них интенсивности обмена нуклеиновых кислот [3, 4, 7]. Препарат индуцирует структурную модификацию липосом за счет изменения фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина. Конформационный анализ позволяет интерпретировать эффект положительного влияния Прамистара на мембранную модель эритроцита: специфическое воздействие между молекулами препарата и молекулами фосфатов индуцирует новую организацию комплексов фосфолипидов, что способствует пластичности эритроцитов [5]. Вследствие этого увеличивается деформированность эритроцитов, уменьшается их адгезия к эндотелию сосудов, нормализуется повышенная агрегация тромбоцитов, и, следовательно, улучшается микроциркуляция сосудов головного мозга, т.е. прамирацетам обладает антиадгезивным и антиагрегантным действием [3].

Усиливая эффекты метамфетамина, прамирацетам обладает также антидепрессивным действием [1, 3, 7, 10]. Антидепрессивный и антиастенический эффект прамирацетама реализуется за счет адренергичных процессов, что не характерно для других ноотропов. Эффективность, безопасность, хорошая переносимость Прамистара были подтверждены многочисленными двойными слепыми плацебо-контролируемыми и открытыми исследованиями, в которых была доказана способность Прамистара улучшать нейропластику. Именно эти свойства препарата Праμισтар обусловили его выбор для лечения больных с ХЦИ.

### **Цели исследования**

Первичные цели: оценить влияние исследуемого препарата на когнитивные функции больных с ХЦИ с помощью нейропсихологических тестов. Оценить влияние исследуемого препарата на двигательные симптомы при ХЦИ с помощью стандартных формализованных клинических шкал.

Вторичные цели: оценить влияние исследуемого препарата на субъективные симптомы у больных с ХЦИ.

## **Описание исследования**

Исследование проводилось на базе неврологического отделения с нейрореабилитационными койками Чугуевской ЦРБ, являющейся клинической базой кафедры лечебной физкультуры, спортивной медицины и реабилитации ХМАПО. Этические процедуры исследования соответствовали юридическим и этическим нормам, предусмотренным Декларацией Хельсинки и принципами Надлежащей клинической практики (GCP).

## **Характеристика пациентов**

В исследовании участвовало 20 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ), из них 9 мужчин и 11 женщин. Возраст пациентов варьировал от 47 до 69 лет. Средний возраст в группе составил  $61,2 \pm 9,2$  года. Все обследованные пациенты соответствовали диагностическим критериям ДЭ атеросклеротического и гипертонического генеза. Клиническая симптоматика при ХЦИ у обследованных больных была представлена следующими симптомами и синдромами:

1. Головная боль, несистемное головокружение, шум в голове, нарушения сна, повышенная утомляемость отмечались у всех больных.
2. Умеренные пирамидные нарушения в виде повышения сухожильных рефлексов и анизорефлексии.
3. Амнестический синдром в виде олигобрадикинезии, легкого повышения мышечного тонуса по пластическому типу отмечался у 2 больных.
4. Атактические расстройства по типу мозжечковой атаксии в конечностях и нарушения стояния и ходьбы были отмечены у 7 больных.
5. Псевдобульбарный синдром отмечался у 2 больных.
6. Когнитивные нарушения наблюдались у всех больных. Ядро когнитивных нарушений составляли: нарушение памяти, пространственного праксиса и гнозиса, нарушение регуляторного звена интеллекта.
7. Эмоционально-волевые нарушения были выявлены у всех больных.

Больные получали препарат Прамистар по 1 таблетке 2 раза в день в течение 12 недель. Кроме исследуемого препарата часть пациентов получала антиагреганты, гипотензивные препараты, антиангинальные препараты. Схема сопутствующей терапии не менялась существенно в ходе исследования. Других нейропротекторов, вертиголитиков, нейромедиаторных средств больные не получали.

## **Методы исследования**

Для оценки эффективности терапии исследовалась динамика неврологических симптомов по формализованным клиническим шкалам, проводилось в динамике нейропсихологическое исследование, по завершении которого врач и пациент независимо выносили общую оценку эффективности терапии. В исследовании использовались следующие клинические и психоневрологические шкалы: шкала равновесия Берг, шкала самооценки и тревоги Шихана, опросник Бека, который традиционно используется для диагностики депрессий разной степени выраженности [11]. Нейропсихологическое тестирование включало в себя краткое обследование когнитивных функций (Mini-Mental State Examination — MMSE).

Сериальная динамометрия относится к методу конструктивно-практических действий (КПД), которые применяются в функциональной психоневрологии [9]. В этих случаях используется особенность названных методик моделировать некоторые компоненты эмоциональных нагрузок, с которыми встречается человек в условиях трудовой деятельности. Большое значение имеет то, что по характеру КПД можно судить о процессах внимания, утомления, истощения, тренировки, степени обучаемости, эмоциональных реакциях. Вышесказанное является основанием для использования нейропсихологических методик КПД для выявления компенсаторных возможностей больных с ХЦИ. Наряду с этим проводилось измерение артериального давления по методу Короткова и определение частоты сердечных сокращений, а также при этом

фиксируются видимые изменения вегетативных функций (гиперемия, гипергидроз, тремор, а также выражение лица, поза). По завершении исследования врач и пациент выбирали одну из следующих оценок эффективности: «нет эффекта», «слабый эффект», «умеренный эффект», «выраженный эффект».

Во время предусмотренных протоколом визитов врач изучал данные о гемодинамических показателях и при необходимости проводил коррекцию режима дозирования исследуемого препарата или гипотензивной терапии. Отслеживалась связь нежелательных явлений с исследуемым препаратом и их тяжесть.

Результаты исследования были статистически обработаны на персональном компьютере с помощью пакета статистических программ Statgrafics. При статистической обработке использовались методы непараметрической статистики Wilcoxon — Mann — Witney для чисел и рангов, а так же методы описательной статистики. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Значение  $p < 0,1$  рассматривалось как свидетельство тенденции к достоверным различиям.

### **Результаты исследования**

#### **Общая оценка эффективности**

Все 20 пациентов прошли запланированный протоколом исследования курс лечения, из 20 больных с ХЦИ положительный эффект был отмечен у 18. Исследователи дали следующую оценку препарату: отсутствие эффекта — 2 пациента, слабый эффект — 4, умеренный — 7, значительный эффект — 7. Оценка эффективности исследуемого препарата пациентом была еще более высокой: улучшение отметили — 18 пациентов, из них 9 сообщили о значительном улучшении, 6 — об умеренном, 3 — о незначительном улучшении.

#### **Самочувствие больных**

На заключительном визите у пациентов с ХЦИ была зафиксирована статистически значимая положительная динамика ( $p < 0,05$ ) выраженности следующих субъективных симптомов: головная боль, головокружение, шум в голове, нарушение сна, снижение памяти и утомляемость.

#### **Неврологический статус**

В группе пациентов с ХЦИ после лечения была отмечена статистически значимая положительная динамика характеристик равновесия (по шкале равновесия Берг). При нейропсихологическом тестировании у пациентов с ХЦИ при проведении КПД исходно выявлялось три типа реагирования: первый тип — асимметрия уменьшалась у 4 больных, второй тип — не становилась больше у 3 больных, третий тип — нарастала у 13 больных, при этом у данной категории в динамике исследования наблюдались выраженные психовегетативные реакции: гиперемия лица и шеи, гипергидроз ладоней и подмышечных впадин, «игра» вазомоторов, тахикардия, тахипноэ, ощущение комка в горле, затруднение дыхания, повышение артериального давления. Двое больных не могли выполнить адекватно поставленную задачу.

Через 12 недель после лечения препаратом Прамистар показатели КПД по данным сериальной динамометрии были следующими: асимметрия уменьшалась — у 7 больных. У этих же больных наиболее высокими были показатели депрессии и тревоги по данным шкал Бека и Шихана.

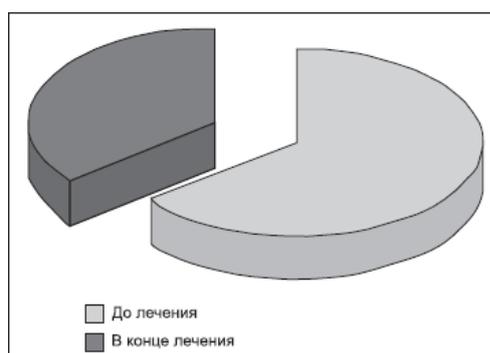
Динамика показателей когнитивной продуктивности больных в динамике терапии Прамистаром представлена в табл. 1.

**Таблица 1. Динамика когнитивной продуктивности у больных с ХЦИ в ходе лечения препаратом Прамистар по данным шкалы MMSE в баллах**

Показатели	До лечения	После 8 недель лечения
Ориентирование (макс. 10)	7,50 ± 0,33	8,40 ± 0,23
Верб. память (макс. 6)	2,70 ± 0,09	3,30 ± 0,12
Счетные операции (макс. 5)	1,90 ± 0,08	2,1 ± 0,1
Перцепт.-гностич. функции (макс. 5)	5,90 ± 0,26	7,20 ± 1,15
Общий показатель (макс. 30)	18,00 ± 1,51	21,00 ± 1,82

У всех обследованных нами больных в начале лечения наблюдались легкие когнитивные нарушения. В структуре данных нарушений доминировали нарушения вербальной памяти, счетных операций, гностических функций. Общий показатель когнитивной продуктивности составил  $18,0 \pm 1,5$  балла. Через 12 недель лечения наблюдалось улучшение всех когнитивных функций, которые оценивались, отмечалось статистически значимое улучшение функций вербальной памяти, ориентации, перцептивно-гностических операций.

Как видно из рис. 1 у всех обследуемых нами пациентов до лечения была депрессивная симптоматика средней и легкой степени тяжести, о чем свидетельствуют показатели шкалы Бека. До начала лечения препаратом Прамистар показатели уровня депрессивной симптоматики были на уровне  $12,5 \pm 3,8$  балла. В конце лечения Прамистаром прослеживалась четкая позитивная динамика, так, уровень депрессивной симптоматики составлял  $7,0 \pm 1,5$  балла.



**Рисунок 1. Динамика депрессивной симптоматики (по данным опросника Бека) у больных с ХЦИ в ходе лечения Прамистаром**

По данным шкалы самооценки тревоги Шихана, тревожную симптоматику имели все больные: средний уровень составил  $45,0 \pm 11,5$  балла. Через 12 недель лечения Прамистаром уровень тревоги составил  $23,5 \pm 7,5$  балла.

Таким образом, в динамике лечения Прамистаром достоверно снижались показатели тревожности.

В ходе исследования были отмечены также и другие положительные изменения в состоянии здоровья пациентов, которые, возможно, были связаны с применением препарата. Отмечалось улучшение настроения, уменьшение плаксивости и эмоциональной лабильности, уменьшение дисвегетативных явлений, 3 пациента отмечали улучшение аппетита, у 1 больного с нейросенсорной тугоухостью отмечалось улучшение слуха. Нежелательные явления были зафиксированы у 1 пациента, причем нельзя было исключить связи нежелательных явлений с исследуемым препаратом. Пациентка К., 67 лет, клинический диагноз: дисциркуляторная энцефалопатия II стадии, при гипертонической болезни, атеросклеротическом поражении магистральных артерий. В первые дни лечения стала появляться повышенная раздражительность, трудности засыпания. Нежелательные явления прекратились после назначения седативных препаратов. Связь с исследуемым препаратом была определена как вероятная.

В среднем показатели артериального давления и пульса не изменялись достоверно у всех обследуемых больных в ходе лечения исследуемым препаратом. Однако у 2 пациентов отмечались эпизоды повышения АД, что требовало увеличения дозы гипотензивных препаратов.

### **Обсуждение результатов**

Проведенное исследование показало, что препарат Прамистар является эффективным для лечения ХЦИ. Положительный эффект лечения был отмечен в подавляющем большинстве случаев у 18 из 20 пациентов. Отмечалась определенная связь эффективности терапии с исходной тяжестью состояния и сопутствующей кардиальной или соматической патологией. У пациентов с менее выраженными нарушениями (ДЭ I ст.) исследуемый препарат оказывал более существенный положительный эффект. Положительный эффект применения исследуемого препарата был отмечен как в двигательной, так и в статической сфере, а также в отношении когнитивных функций. В ходе исследования была зафиксирована положительная динамика показателей шкалы равновесия Берг, что свидетельствует об улучшении функции поддержания равновесия под влиянием терапии исследуемым препаратом. Значительно улучшались КПД по данным сериальной динамометрии, что свидетельствует об улучшении двигательных функций, в частности тонкой моторики руки. В ходе оценки влияния Прамистара на когнитивные функции у больных отмечалось улучшение функций вербальной памяти, ориентирования, перцептивно-гностических операций. Таким образом, Прамистар благоприятно влияет на мнестические функции и регуляторную сферу когнитивной деятельности, а также конструктивно-практические действия. Данные функции являются продуктом деятельности лобных долей головного мозга. Известно, что хроническая сосудистая мозговая недостаточность часто сопровождается дисфункцией лобных долей головного мозга, которая, как считается, возникает вторично в результате разобщения корковых и подкорковых структур головного мозга. Вторичная лобная дисфункция ответственна не только за когнитивные, но и за некоторые двигательные симптомы сосудистой мозговой недостаточности, прежде всего нарушение равновесия, ходьбы, тонкой моторики руки. Необходимо отметить, что, по данным проведенного исследования, Прамистар оказывает достоверно положительный эффект как на когнитивные, так и на двигательные симптомы лобной дисфункции при ХЦИ. Исходя из данных литературы и собственных исследований, можно предположить, что исследуемый препарат оказывает специфическое благоприятное воздействие при сосудистой мозговой недостаточности, вероятно действуя на микроциркуляторное русло, причем эти эффекты являются эндотелиально-зависимыми. Механизмы влияния прамирацетама на эндотелиальную систему должны быть изучены в клиничко-экспериментальных исследованиях, число которых невелико. Прамистар оказал благоприятное воздействие на субъективные симптомы ХЦИ. После лечения достоверно уменьшались частота и выраженность головной боли, головокружения, шума в голове, возросла умственная работоспособность, уменьшилась забывчивость. Более благоприятный эффект в отношении данных симптомов отмечался у пациентов с ранними стадиями заболевания (ДЭ I ст.).

Наряду с благоприятным влиянием на неврологические нарушения и ноотропным эффектом следует обсудить и антидепрессивный и анксиолитический эффекты. О них свидетельствует целый ряд явлений: быстрое и значительное улучшение самочувствия больных в ходе лечения, значительное уменьшение выраженности субъективных симптомов, высокая оценка препарата пациентами, которая в части случаев была более высокой, чем объективная оценка исследователей. Значительно уменьшалась и тревожность по данным шкалы самооценки тревоги Шихана.

Переносимость исследуемого препарата была в целом хорошей у всех обследуемых больных. Единичные побочные эффекты в виде чувства напряжения, раздражительности, трудности засыпания не представляли какой-либо опасности для здоровья больных.

Исследуемый препарат не влиял на гемодинамические показатели — величину артериального давления, частоту сердечных сокращений. Лишь в двух случаях мы отмечали повышение АД, которое, однако, не представляло существенной опасности. Таким образом, Прамистар показал свою эффективность в отношении неврологических, когнитивных, эмоционально-аффективных нарушений при ХЦИ (ДЭ).

### **Выводы**

1. Прамистар оказывает положительный эффект на когнитивные функции у пациентов в виде улучшения вербальной памяти, ориентирования, перцептивно-гностических операций и повышения умственной работоспособности.
2. В динамике лечения больных с ХЦИ (атеросклеротического и гипертонического генеза) отмечено улучшение фона настроения, уменьшение тревожности, эмоциональной вегетативной лабильности, что свидетельствует о выраженном антидепрессивном действии Прамистара, которое оценивалось по шкалам Бека и Шихана.
3. Положительная динамика показателей шкалы равновесия Берг и данных сериальной динамометрии при приеме Прамистара свидетельствует об улучшении функции поддержания равновесия и конструктивно-практических действий.

### **Литература**

1. Бурчинский С.Г. Новые подходы к фармакотерапии когнитивных и депрессивных расстройств при психосоматической патологии // Международный неврологический журнал. — 2010. — № 3(33). — С. 129-132.
2. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л. и др. Депрессия в неврологической практике (клиника, динамика, лечение). — М.: МИА, 2002. — 160 с.
3. Дзяк Л.А., Голик В.А., Мизякина Е.В. Опыт применения нового ноотропного препарата Прамистар в лечении мнестических расстройств у больных с цереброваскулярной патологией // Лікар. справа. — 2003. — № 8. — С. 67-72.
4. Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии // Неврол. журнал. — 2006. — Т. 11, прил. 1. — С. 57-64.
5. Малахов В.А. Начальные стадии хронических церебральных ишемий (патогенез, клиника, лечение, профилактика). — Харьков: Шуст, 2006. — 242 с.
6. Міщенко Т.С., Шестопалова Л.Ф., Тріщинська М.А. Клінічні шкали і психодіагностичні тести у діагностиці судинних захворювань головного мозку. Методичні рекомендації: Наукове видання. — Харків, 2008. — 36 с.
7. Тарарощенко Н.В. Актуальность применения прамирацетама в практике врача-невролога // Здоров'я України. — 2008. — № 18. — С. 49-51.
8. Цимбалюк В.І. та ін. Використання препарату Прамістар в відновному лікуванні хворих з легкою закритою черепно-мозковою травмою // Международный неврологический журнал. — 2009. — № 8(30). — С. 38-42.
9. Шогам А.Н. Методики исследования практических конструктивных действий человека. Методическое письмо. — Харьков, 1969. — 27 с.
10. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврол. журнал. — 2006. — Т. 11, прил. 1. — С. 4-12.
11. Abela J.R.Z., D'Allesandro D.U. Beck's cognitive theory of depression: The diathesis-stress and causal mediation components // Br. J. Clin. psychol. — 2002. — 41. — P. 111-128.