

## Эффективность препарата ноопепт при дисциркуляторной энцефалопатии

Д.м.н., проф., зав. каф. Е.Р. БАРАНЦЕВИЧ<sup>1</sup>, к.м.н., в.н.с. О.В. ПОСОХИНА<sup>2</sup>, асп. Ю.В. СТУРОВА<sup>1</sup>

### Efficacy of noopept in discirculatory encephalopathy

E.P. BARANTSEVICH, O.V. POSOKHINA, YU.V. STUROVA

<sup>1</sup>Кафедра неврологии и мануальной терапии факультета послевузовского образования Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; <sup>2</sup>Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова

**Ключевые слова:** дисциркуляторная энцефалопатия, терапия, ноопепт.

**Key words:** discirculatory encephalopathy, treatment, noopept.

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) является хронически текущим сосудистым заболеванием головного мозга [8, 10]. При этом состоянии имеется прогрессирующее нарушение функций головного мозга вследствие неадекватного церебрального кровообращения. Прогрессирование нервно-психических расстройств может быть вызвано как длительной устойчивой недостаточностью мозгового кровообращения, так и повторными эпизодами острой дисциркуляции, протекающими как субклинически, так и с явными клиническими симптомами.

Наиболее значимыми причинами развития ДЭ являются гипертоническая болезнь, атеросклероз сосудов головного мозга, сахарный диабет, из-за которых в результате срыва ауторегуляции мозгового кровообращения возникает выраженная зависимость состояния мозговой ткани от системной гемодинамики, биохимических и реологических свойств крови. У пациентов с ДЭ, как правило, имеются признаки «пятнистого» поражения различных отделов головного мозга. Эти участки могут быть расположены далеко друг от друга, поэтому в качестве основной причины развития нарушений во многих случаях можно предполагать многоочаговую диффузную гипоксию мозговой ткани.

Важной группой симптомов, сопровождающих течение ДЭ, являются когнитивные нарушения. Для оценки нарушений когнитивных функций, развивающихся при цереброваскулярных заболеваниях, V. Nachinski [14] был предложен термин «сосудистые когнитивные расстройства». В рамках этих расстройств были выделены собственно сосудистая деменция, сочетанная сосудисто-нейродегенеративная патология головного мозга (т.е. смешанная деменция, имеющая сосудистый компонент) и сосудистые когнитивные нарушения, не достигающие степени деменции [14, 15].

В клинической картине сосудистых когнитивных расстройств представлены замедленность мышления, нарушения произвольного внимания, трудность сосредоточения, затруднения при переключении с одной задачи на другую, повышенная отвлекаемость. Обычно при сосудистых когнитивных расстройствах отсутствуют выраженные первичные нарушения памяти, однако часто страдает оперативная память, возникают затруднения при переключении с одной информации на другую, сложности при необходимости удерживания большого объема информации [11, 12]. При этом даже легкие и умеренные когнитивные нарушения, развивающиеся на ранних стадиях ДЭ, могут приводить к существенной дезадаптации пациентов и заметно снижать качество их жизни.

Для уменьшения выраженности имеющихся у пациентов когнитивных нарушений обычно в клинической практике ис-

пользуются три основных варианта воздействий: на нейротрансмиттерные системы, использование вазоактивных средств и ноотропных препаратов [3, 4].

Существует большое количество препаратов ноотропного действия. Наиболее часто используются производные пирролидона (ноотропил и его аналоги), аминокислотные (глицин) и пептидергические препараты (церебролизин, кортексин, актовегин). В то же время продолжается поиск новых фармакологических препаратов, нормализующих интеллектуально-мнестические функции, с различной химической структурой и фармакологическими свойствами.

На протяжении последних лет интенсивно развивается разработка новых препаратов ноотропного действия на основе регуляторных нейропептидов (АКТГ и его фрагменты, соматостатин, вазопрессин, тиреолиберин, субстанция Р), которые участвуют в обеспечении механизмов процессов обучения и памяти. В НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН проводятся многолетние фундаментальные исследования, направленные на создание ноотропных средств пептидной природы нового поколения. Исследования основаны на оригинальной гипотезе, согласно которой классический препарат этой группы пиррацетам является структурным аналогом пептидного лиганда специфических ноотропных рецепторов, сходного с метаболитами вазопрессина. В соответствии с этой гипотезой проводился целенаправленный синтез пептидных соединений, являющихся структурно-конформационными аналогами пиррацетама и концевых фрагментов вазопрессина. В экспериментальных исследованиях у одного из полученных соединений — дипептида ноопепта (этиловый эфир N-фенил-ацетил-L-пролил-глицина) выявлено наличие ноотропного, нейропротективного и анксиолитического действия, а также высокая специфическая биодоступность для тканей мозга [7].

В отдельных клинических исследованиях подтверждено, что лекарственный препарат ноопепт, относящийся к фармакологической группе биоактивных пептидов, обладает ноотропным, нейропротективным, анксиолитическим, холинотропным, вегетотропным и психостимулирующим действием [6].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности применения ноопепта в лечении когнитивных расстройств у больных ДЭ I и II стадий.

### Материал и методы

В открытое исследование были включены 60 пациентов обоего пола с документированным диагнозом ДЭ I или II стадии в возрасте от 40 до 70 лет.

I стадия ДЭ выделялась при наличии легких когнитивных нарушений нейродинамического характера, по своей выраженности недостаточных для диагностики очерченного неврологического синдрома. При ДЭ II стадии выявлялся выраженный неврологический синдром, проявлявшийся клинически явными когнитивными нарушениями, обычно достигающими умеренной степени — умеренными когнитивными нарушениями (УКН) [5, 12].

Синдромальная диагностика УКН проводилась в соответствии с критериями, разработанными R. Petersen, J. Touchon: свидетельств пациента или его ближайшего окружения об ухудшении когнитивных способностей по сравнению с преморбидным уровнем; когнитивные нарушения по данным нейропсихологического тестирования, выходящие за пределы возрастной нормы; отсутствие нарушений повседневной активности, за исключением наиболее сложных и непривычных для пациента видов деятельности; имеющиеся когнитивные нарушения не достигают уровня деменции [цит. по 13].

При включении в исследование у пациентов собирался анамнез, проводились физикальное и лабораторное обследование. Больным проводили клинический и биохимический анализ крови с определением уровня холестерина и глюкозы, ЭКГ, при необходимости — КТ или МРТ головного мозга. Для оценки состояния когнитивных функций до и после лечения проводили нейропсихологическое тестирование с использованием краткой шкалы оценки психического статуса MMSE, пробы Шульте, пробы Крепелина, теста «Заучивание 10 слов» [9].

Когнитивные вызванные потенциалы P300 на аппарате Нейрософт были исследованы у всех пациентов контрольной и основной групп. Регистрация ответов проводилась в условиях опознания пациентами редкого (значимого) стимула — тонового щелчка с частотой 2000 Гц, длительностью 50 мс, интенсивностью 90 дБ, возникающих псевдослучайно на фоне незначимых стимулов — щелчков с частотой 1000 Гц. Вероятность появления значимых стимулов 30%, незначимых — 70%. Стимуляция проводилась бинаурально, регистрация Cz-A (согласно схеме 10—20), среднее число усреднений было равно 30. Основными показателями для анализа полученных данных были наличие самого ответа, латентный период и амплитуда P300.

Генерация данного потенциала осуществляется в результате сложного пространственно-временного взаимодействия таламических и гиппокампальных структур с участием лобных и теменных областей коры головного мозга. Увеличение латентности и снижение амплитуды P300 можно рассматривать как чувствительный индикатор когнитивных нарушений. Существует связь этих показателей с затруднением процессов дифференцировки и опознания сигналов, нарушением механизмов оперативной памяти и направленного внимания, повышенной отвлекаемостью обследуемого [2].

До и после лечения пациентам проводили анализ качества жизни с помощью опросника SF-36 [16]. При обработке результатов и сравнения со среднестатистическими показателями использовалась методика расчета, приводимая в многоцентровом исследовании качества жизни «Мираж» [1].

Ноопепт в дозировке 10 мг 3 раза в день после еды в течение 45 дней получали 30 пациентов (12 мужчин и 18 женщин) основной группы. Контрольную группу составили 30 человек (15 мужчин и 15 женщин) со сходными половозрастными показателями и клиническими данными, получавшие в течение 45 дней вазоактивные препараты, не имеющие доказанного ноотропного действия.

Критериями исключения из исследования являлись: гиперчувствительность к ноопепту; наличие серьезной сопутствующей соматической патологии (злокачественные новообразования, застойная сердечная недостаточность — NYHA класс II—IV, почечная недостаточность — креатинин более 0,18 ммоль/л); лихорад-

ка; неспособность пациента понять процедуру исследования или невозможность посетить врача после лечения.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием параметрического *t*-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Уилкоксона.

## Результаты и обсуждение

Основными причинами развития ДЭ у обследованных больных оказались гипертоническая болезнь — у 59 (83,3%) человек, гиперхолестеринемия — у 51 (85%), нарушения сердечного ритма — у 34 (56,7%), сахарный диабет — у 18 (30%). Транзиторные ишемические атаки в анамнезе имели 13 (21,6%) пациентов.

Наиболее частыми жалобами обследованных были снижение памяти — у 53 (88,3%) человек, снижение работоспособности — у 42 (70%), раздражительность — у 45 (75%), утомляемость — у 56 (93,3%), расстройство сна — у 57 (95%), головная боль — у 47 (78,3%), несистемное головокружение — у 39 (65%), шум в голове — у 38 (63,3%), эмоциональная лабильность — у 50 (83,3%) больных.

При неврологическом осмотре выявлялись такие симптомы, как сухожильная анизорефлексия — у 20 (33,3%), симптомы орального автоматизма — у 45 (75%), дизартрия — у 25 (41,7%), дисфония — у 35 (58,3%), нистагм — у 45 (75%), расстройства чувствительности — у 37 (61,7%), дискоординация — у 40 (66,7%), тремор пальцев рук и головы — у 42 (70%), гипомимичность — у 15 (25%), общая скованность — у 13 (21,7%) пациентов.

Как в основной, так и в контрольной группах после проведения курса лечения существенного изменения показателей неврологического статуса не наблюдалось, в то же время в основной группе после терапии пациенты отмечали улучшение памяти в 25% случаев. Повышение работоспособности имелось у 39% пациентов, снижение раздражительности — у 25%, утомляемости — у 37%, сон улучшился у 50% больных основной группы, головная боль уменьшилась у 22%, эмоциональная лабильность уменьшилась у 42%, головокружение — у 28%, шум в голове — у 21%.

При анализе результатов показателей краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) после курса терапии выявлено достоверно значимое улучшение показателей у больных основной группы (табл. 1).

При анализе показателей пробы Шульте и теста Крепелина достоверно значимых изменений не выявлено. Среди пациентов основной группы наблюдалась тенденция к улучшению показателей, что может указывать на положительное влияние ноопепта на переключаемость и концентрацию внимания.

По тесту «Заучивание 10 слов» как в основной, так и в контрольной группах достоверно значимого изменения показателей не выявлено, однако имеется тенденция к улучшению показателей отсроченного воспроизведения у пациентов основной группы.

Исходные показатели P300 в обеих группах были практически одинаковыми, причем следует отметить отсутствие достоверно значимого изменения показателей по сравнению со среднестатистическими значениями для различных возрастных групп. Но на фоне проведенной терапии ноопептом регистрировалось достоверно значимое уменьшение латентного периода (табл. 2) и увеличение амплитуды вызванного потенциала P300 у пациентов основной группы (табл. 3). Улучшение показателей когнитивного вызванного потенциала P300 может свидетельствовать об улучшении процессов опознания и дифференцировки, а также и об увеличении объема оперативной памяти.

Анализ качества жизни по опроснику SF-36 проводился по следующим шкалам: физическое функционирование (PF), роле-

Таблица 1. Динамика показателей MMSE (M±m)

Динамика	Основная группа		Контрольная группа	
	ДЭ I (n=13)	ДЭ II (n=17)	ДЭ I (n=14)	ДЭ II (n=16)
До лечения, баллы	27,2±0,4	26,64±0,3	27,36±0,4	26,4±0,2
После лечения, баллы	29,1±0,3	27,5±0,2	28,1±0,3	27,1±0,3
Достоверность различий, <i>p</i>	0,04	0,05	>0,05	>0,05

Таблица 2. Динамика показателей латентных периодов P300 (M±m)

Динамика	Основная группа		Контрольная группа	
	ДЭ I (n=13)	ДЭ II (n=17)	ДЭ I (n=14)	ДЭ II (n=16)
До лечения, мсек	372,6±2,62	385,6±3,9	372,7±3,13	388,1±4,27
После лечения, мсек	360,8±2,38	375,3±3,46	367,6±2,56	379,4±2,93
Достоверность различий, p	<0,01	0<05	>0,05	>0,05

Таблица 3. Динамика показателей амплитуд P300 (M±m)

Динамика	Основная группа		Контрольная группа	
	ДЭ I (n=13)	ДЭ II (n=17)	ДЭ I (n=14)	ДЭ II (n=16)
До лечения, мкВ	5,8±0,07	6,05±0,23	6,47±0,27	5,02±0,25
После лечения, мкВ	7,0±0,24	6,8±0,25	6,75±0,35	6,0±0,27
Достоверность различий, p	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05

Таблица 4. Динамика показателей качества жизни по опроснику SF-36

	Основная группа				Контрольная группа			
	до лечения, баллы		после лечения, баллы		до лечения, баллы		после лечения, баллы	
	ДЭ I (n=13)	ДЭ II (n=17)	ДЭ I (n=13)	ДЭ II (n=17)	ДЭ I (n=14)	ДЭ II (n=16)	ДЭ I (n=14)	ДЭ II (n=16)
PF	45,0±0,96	40,5±1,1	47,0±0,39	42,9±0,98	45,3±0,8	41,1±0,88	45,5±0,75	44,0±0,7
RP	43,4±0,9	39,6±1,16	45,3±0,5	41,9±0,67	43,5±0,67	39,7±1,0	44,5±0,56	41,2±0,32
BP	47,6±0,67	43,0±0,55	48,77±0,6	43,4±0,38	47,6±0,6	43,8±0,55	48,5±0,66	44,4±0,4
GH	46,6±1,0	43,5±0,5	50,8±0,83**	45,0±0,3*	46,6±0,97	43,8±0,5	47,9±0,7	45,0±0,49
VT	42,7±0,8	38,5±0,76	45,0±0,65**	40,7±0,7*	42,8±0,8	38,6±0,73	45,2±0,6*	40,3±0,4*
SF	50,3±0,9	46,3±0,58	53,2±0,77*	48,1±0,4*	49,9±0,86	46,7±0,5	50,6±0,9	47,4±0,6
RE	52,7±0,7	47,1±0,64	56,4±0,99**	47,7±0,5	52,5±0,54	46,8±0,7	53,3±0,5	48,5±0,35
MH	52,2±1,0	46,6±0,63	57,0±0,99**	48,05±0,4	52,1±0,85	47,1±0,53	54,1±0,6	48,2±0,5

Примечание. Достоверность различий до и после лечения: \* — p<0,05; \*\* — p<0,01.

вое физическое функционирование (RP), боли (BP), общее состояние здоровья (GH), жизнеспособности (VT), социального функционирования (SF), ролевое эмоциональное функционирование (RE), психологическое здоровье (MH) [16]. Исходные результаты в основной и контрольной группах достоверно не отличались от среднестатистических возрастных данных, полученных в многоотрасловом исследовании качества жизни «Мираж» [1].

На фоне проведенной терапии в основной группе достоверно значимое улучшение регистрировалось по шкалам GH, VT, SF, RE, MH, т.е. показателей, характеризующих психологический компонент здоровья. Наиболее выраженное улучшение показателей качества жизни отмечалось у пациентов с ДЭ I. В контрольной группе достоверно значимое улучшение наблюдалось только по шкале VT (табл. 4).

Все пациенты, включенные в исследование, получили полный курс лечения. Значимых нежелательных реакций при приеме ноопепта не выявлено. У 3 (10%) больных на 2–5-й день приема препарата отмечались эпизоды незначительного подъема артериального давления через 1,5–2 ч после приема ноопепта, которые не потребовали отмены препарата и полностью исчезли к 7–10 дню лечения.

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать вывод, что ноопепт в исследованной дозировке 30 мг/день является эффективным и безопасным лекарственным средством в комплексном лечении больных с ДЭ I и II стадий. Для получения дальнейшей информации о свойствах данного препарата целесообразно исследование эффективности ноопепта при проведении более длительных курсов терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И. и др. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «Мираж». Журн научно-практ ревматол 2008; 1: 36–48.
2. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. М 2003.
3. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М 2005.
4. Захаров В.В. Принципы ведения пациентов с когнитивными нарушениями без деменции. Рус мед журн 2008; 16: 12: 1645–1649.
5. Маркин С.П. Нарушение когнитивных функций во врачебной практике. Воронеж 2007.
6. Незнамов Г.Г., Телешова Е.С., Слюняков С.А. и др. Новый пептидный препарат ноопепт у больных с психоорганическими расстройствами Consilium medicum 2007; 5: 2: 45–48.
7. Островская Р.У., Гудашева Т.А., Воронина Т.А. и др. Оригинальный ноотропный и нейропротективный дипептид ноопепт (ГВС-111). Эксперимент и клин фармакол 2002; 65: 5.
8. Старчина Ю.А., Парфенов В.А. Когнитивные расстройства при цереброваскулярных заболеваниях: диагноз и лечение. Рус мед журн 2008; 16: 12: 1650–1652.
9. Тесты, шкалы, опросники. В помощь практикующему врачу. М 2006.
10. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых заболеваний головного и спинного мозга. Журн невропатол психиатр 1985; 9: 1281–1288.
11. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Сосудистые когнитивные расстройства. Рус мед журн 2005; 13: 12: 789–793.
12. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической практике. Неврол журн 2006; Приложение 1: 4–12.
13. Яхно Н.Н., Суслина З.А., Грибачева И.А. и др. Влияние препарата билобил форте на умеренные когнитивные нарушения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадии: клинико-нейропсихологическое исследование. Рус мед журн 2008; 16: 12: 1626–1629.
14. Hachinski V., Bowler N. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Neurology 1993; 43: 2159–2169.
15. Rockwood K., Wentzel C., Hachinski V. et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Neurology 2000; 54: 447–451.
16. Ware J. E., Snow K.K., Kosinski M. et al. SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated 2000; 150.