

# Результаты сравнительного изучения ноопепта и пирацетама при лечении больных с легкими когнитивными нарушениями при органических заболеваниях головного мозга сосудистого и травматического генеза

Г.Г. НЕЗНАМОВ, Е.С. ТЕЛЕШОВА

## A comparative study of noopept and piracetam in the treatment of mild and moderate cognitive impairment in patients with organic brain diseases of vascular and traumatic origin

G.G. NEZNAMEV, E.S. TELESHOVA

Лаборатория клинической психофармакологии ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, Москва

Возрастающий интерес к проблеме терапии когнитивных нарушений обусловлен их значительной распространенностью в популяции [7, 8, 39–41], которая неуклонно нарастает в связи с тенденцией к постарению населения, увеличению травматизма и экологических проблем в большинстве развитых стран мира. Наиболее часто когнитивные нарушения являются следствием поражения головного мозга сосудистого, травматического, интоксикационного генеза или формирующегося при нейродегенеративных заболеваниях [7, 10, 11, 21, 25–28]. Под умеренным («мягким», легким) когнитивным расстройством принято понимать нарушения памяти и других высших мозговых функций, которые выходят за рамки возрастной нормы, но не приводят к социальной дезадаптации и не достигают характерного для деменции уровня [7, 15, 21, 24, 25, 40]. Следует подчеркнуть, что легкие когнитивные нарушения являются не четко очерченной нозологической формой, а определенным состоянием, занимающим промежуточное положение между нормой и деменцией легкой степени выраженности [7, 10, 29], для которого предложены соответствующие диагностические критерии, модифицируемые время от времени [10, 36, 39–41, 43]. Представляя собой определенную степень когнитивного дефицита, в зависимости от нозологической природы заболеваний, при которых они развиваются, легкие когнитивные расстройства выступают или изолированно или в ассоциации с другими психопатологическими нарушениями.

По данным эпидемиологических исследований — Канадского исследования здоровья при старении (1997 г.) и Итальянского лонгитудинального исследования старения (2000 г.) — когнитивные нарушения, превышающие диапазон возрастной нормы, отмечаются у 11–17% пожилых и старых людей. Риск развития синдрома умеренных когнитивных расстройств в возрасте старше 65 лет в течение одного года составляет 5%, а за 4 года наблюдения — 19%. При этом в большинстве случаев этот синдром является прогрессирующим состоянием, и у 15% пациентов в течение одного года развивается деменция, что достоверно чаще, чем в общей популяции пожилых лиц. За 4 года наблюдения

55–70% случаев умеренных когнитивных расстройств трансформируются в деменцию [10, 29].

В нашей стране при эпидемиологическом исследовании населения старше 60 лет легкие когнитивные нарушения выявлены у 28,8%, в том числе органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство церебрально-сосудистого генеза обнаружено у 24,4% обследованных, органическое расстройство личности вследствие сочетанного (сосудисто-атрофического) или сложного, преимущественно сосудистого, травматического и алкогольного повреждения головного мозга, не достигающее степени деменции, диагностировано у 3%, отдаленные последствия черепно-мозговой травмы в виде посткоммоционного синдрома установлены у 1,4%. При этом частота деменции среди лиц старше 60 лет достигает 5,4% [7, 12].

Выделение легких когнитивных нарушений крайне важно с практической точки зрения, поскольку на этой стадии церебральной недостаточности терапевтические мероприятия могут быть наиболее эффективными [7, 10, 11, 14, 21, 28, 30, 31], а возможности компенсации при развитии деменции существенно ограничены. Применение препаратов, обладающих ноотропными свойствами, признается одним из основных направлений адекватной патогенетической терапии заболеваний, обусловленных органическим поражением головного мозга, в том числе протекающих с когнитивным дефицитом [1, 2, 4, 10, 11, 13, 16, 23, 31], учитывая их позитивное влияние на высшие интегративные функции мозга, пластические процессы в центральной нервной системе, энергетический обмен, устойчивость мозга к воздействию различных неблагоприятных факторов [2, 4–6, 9, 13, 31, 33].

В связи с активным поиском новых ноотропных средств в последние годы появляется все больше препаратов этой группы с разной химической структурой, различными механизмами действия и разным спектром фармакологической активности, в котором позитивное влияние на интеллектуально-мнестические функции является лишь одним из компонентов и сочетается со стимулирующим, анксиолитическим, антидепрессивным и другими видами действия [1, 5, 6, 13, 16, 17, 38].

Настоящая работа была проведена в рамках мультицентрового исследования, которое было направлено на клиническое изучение терапевтической эффективности и безопасности принципиально нового ноо-

© Г.Г. Незнамов, Е.С. Телешова, 2008

*Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova* 2008;108:3:33–42

тропного препарата — ноопепта (этилового эфира N-фенил-ацетил-L-пролил-глицина), разработанного в НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН [9, 19, 34, 38, 44]. В этом исследовании ноопепт сравнивали с пирацетамом. Указанными средствами лечили больных с легкими когнитивными нарушениями при органических заболеваниях головного мозга сосудистого и травматического генеза.

## Материал и методы

Рандомизированное сравнительное клиническое исследование ноопепта и пирацетама было проведено в двух группах больных: у 37 пациентов с заболеваниями ЦНС сосудистого генеза (возраст старше 50 лет) и у 16 больных с посттравматическими нарушениями ЦНС (18—60 лет) — всего у 53 пациентов.

Критериями включения в исследование являлись: наличие органического эмоционально-лабильного (астенического) расстройства (F06.6), развившегося в связи с хронической цереброваскулярной недостаточностью, сосудистым заболеванием головного мозга и посткоммоционного синдрома (F07.2), возникающего на отдаленных этапах травмы головного мозга с когнитивными и дисмнестическими расстройствами [15], при оценке когнитивных функций по шкале MMSE не более 27 баллов, отсутствии сопутствующих соматических и неврологических заболеваний в стадии обострения, требующих сопутствующей фармакотерапии. Исключались больные с психоорганическими расстройствами при первичных дегенеративных церебральных заболеваниях, с проявлениями умеренной и тяжелой деменции, с состояниями с психомоторным возбуждением, наличием бредовой и галлюцинаторной симптоматики, делириозных нарушений, проявлений спутанности, депрессивных расстройств средней и тяжелой степени выраженности, признаков хронического алкоголизма, лекарственной и наркотической зависимости, беременности, в период кормления ребенка грудью, а также не допускалось повторное включение пациентов в исследование.

Длительность участия пациентов в исследовании соответствовала периодам скрининга до лечения (7 дней) и лечения (56 дней).

Ноопепт применялся в суточной дозе 20 мг (разделенной на 2 приема); пирацетам — в суточной дозе 1200 мг (разделенной на 3 приема). Из 37 больных органическим эмоционально-лабильным (астеническим) расстройством 21 пациент получал ноопепт и 16 — пирацетам; из 16 больных с посткоммоционным синдромом 10 пациентам был назначен ноопепт и 6 — пирацетам. Лечение назначалось в режиме монотерапии и проводилось в амбулаторных условиях с соблюдением этических требований в соответствии с Хельсинкской декларацией и после получения от пациентов письменного согласия.

При обследовании больных перед началом и в ходе исследования были использованы следующие методики.

1) Шкала оценки выраженности симптомов, составленная на основе «Унифицированной системы оценки клинико-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными расстройствами» [3], позволяющая получить объективные количественные данные о терапевтической динамике психопатологической симптоматики и характеристике психотропного действия препаратов.

2) «Мини-тест оценки психического состояния» (MMSE), состоящий из батареи нейропсихологических тес-

тов, оценивающих в баллах когнитивные функции: внимание, запоминание, пронозис, речь, праксис, счет [32].

3) «Короткая шкала познания» (BCRS), позволяющая оценить выраженность отдельных компонентов когнитивных нарушений [42].

4) Методика скрининговой оценки когнитивных способностей (CCSE), состоящая из батареи тестов, оценивающих когнитивные функции: ориентировка, память, счет, способность делать умозаключения, группировать предметы [35].

5) «Шкала общего клинического впечатления» (CGI), позволяющая количественно оценить терапевтическую эффективность препарата, его переносимость и безопасность по изменениям в процессе лечения показателей выраженности заболевания, степень «общего улучшения», терапевтический эффект, а также наличие и выраженность побочных эффектов [37].

6) Лабораторные методы общеклинического исследования крови, мочи, включая биохимическое исследование (АСТ, АЛТ).

7) Запись ЭКГ.

Все полученные данные оценивались статистически [8, 20, 22] с расчетом по компьютерной программе ПРИНН, относящейся к «системам поддержки принятия решений» и позволяющей обеспечить выражение сочетанного влияния переменных на суммарный эффект с учетом их информативности и важности и дать более объективную сравнительную оценку (интегральный показатель полезности и преимуществ) рассматриваемых альтернатив. Сравнение выборов производилось по критерию Манна—Уитни, наблюдений до и после лечения — по критерию Уилкоксона, различия в группах — по точному критерию Фишера (двусторонний вариант) с использованием стандартных статистических программ Statistica.

## Результаты и обсуждение

Полностью завершили 56-дневный курс терапии 41 пациент. Исследование было прекращено до завершения лечения у 8 больных с органическим эмоционально-лабильным (астеническим) расстройством. В их числе были 4 больных при терапии ноопептом (у 1 в связи с отъездом и невозможностью проведения дальнейшей оценки состояния, у 2 в связи с подъемом артериального давления и необходимостью проведения гипотензивной терапии, у 1 в связи с неэффективностью терапии) и у 4 больных при терапии пирацетамом (в связи с развитием побочных явлений). При посткоммоционном синдроме лечение было прекращено у 4 больных, получавших пирацетам (у 1 в связи с побочными явлениями, у 3 в связи с неэффективностью терапии).

По демографическим характеристикам, длительности заболевания, наличию предшествующей терапии и ряду других параметров не выявлено достоверных различий в сравниваемых группах больных, лечившихся ноопептом и пирацетамом. Психическое состояние больных с органическим эмоционально-лабильным (астеническим) расстройством сосудистого генеза и посткоммоционным синдромом определялось психоорганическим синдромом и сочетанием мнестико-интеллектуальных нарушений (нарушений кратковременной и долговременной памяти, некоторого снижения уровня суждений и умозаключений, отдельных проявлений акалькулии) и неврозоподобных расстройств — астенических, тревожных, гипотимических, диссомнических. Для больных с заболе-

ванием сосудистого генеза более характерным было преобладание слабости, вялости, повышенной утомляемости, ситуационной тревожности, тревожных опасений, выраженной эмоциональной лабильности, гипотимии, слезливости и слабодушных реакций, аффективной индукции, метеопатии, лабильности артериального давления, цефалгий и вертиго. У больных с черепно-мозговой травмой чаще отмечалось сочетание астенических и эмоционально-гиперестетических расстройств с повышенной раздражительностью, конфликтностью, настроение нередко имело дистимический, дисфорический оттенок; когнитивные нарушения у них чаще ограничивались ухудшением кратковременной памяти.

Терапевтическое действие изучаемых препаратов у исследованных больных проявлялось редукцией неврозоподобной симптоматики и когнитивных расстройств. По показателям шкалы оценки выраженности симптоматики действие ноопепта у больных с органическим эмоционально-лабильным

(астеническим) расстройством сосудистого генеза выявлялось с 1-й недели терапии в виде уменьшения повышенной раздражительности и аффективной лабильности и, вероятно, связанного с ослаблением эмоциональной напряженности, улучшения засыпания, глубины и продолжительности ночного сна (табл. 1). Со 2-й недели лечения отмечалось уменьшение повышенной истощаемости, вялости, слабости, утомляемости, апатичности, дневной сонливости, с 3-й — тревоги, пониженного настроения, гиперестезии. Наряду с этим отмечалось вегетонормализующее действие ноопепта, проявляющееся в редукции выраженности головных болей и соматовегетативной симптоматики. Терапевтическая динамика указанной неврозоподобной симптоматики подтверждает ранее полученные данные [18] о наличии в спектре действия ноопепта анксиолитического и психостимулирующего эффектов.

У больных с посткоммоционным синдромом (см. табл. 1) также отмечено влияние как на эмоциональ-

**Таблица 1.** Терапевтическая динамика показателей выраженности симптоматики у больных с органическим эмоционально-лабильным (астеническим) расстройством и посткоммоционным синдромом, лечившихся ноопептом

Показатель	Органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство (n=17)											
	фон — 7-й день		фон — 14-й день		фон — 21-й день		фон — 28-й день		фон — 42-й день		фон — 56-й день терапии	
	W	p	W	p	W	p	W	p	W	p	W	p
Тревога	20	>0,05	20	>0,05	45	0,02	70	0,02	105	0,001	105	0,001
Повышенная раздражительность	36	0,02	45	0,02	66	0,01	91	0,001	105	0,001	105	0,001
Аффективная лабильность	21	0,03	55	0,02	66	0,01	116	0,001	136	0,001	136	0,001
Пониженное настроение	2	>0,05	11	>0,05	21	0,03	21	0,03	21	0,03	21	0,03
Повышенная истощаемость	15	>0,05	96	0,02	91	0,02	136	0,01	153	0,001	153	0,001
Апатичность, безразличие	15	>0,05	36	0,02	55	0,02	55	0,02	55	0,02	66	0,018
Расстройства засыпания	36	0,024	45	0,02	66	0,018	66	0,018	78	0,01	78	0,01
Нарушения глубины и длительности ночного сна	36	0,024	55	0,02	91	0,001	91	0,001	105	0,001	120	0,001
Расстройство пробуждения	18	>0,05	28	0,016	36	0,024	45	0,02	78	0,01	91	0,001
Дневная сонливость	18	>0,05	44	0,02	36	0,024	66	0,01	75	0,02	105	0,001
Гиперестезия	10	>0,05	21	0,032	32	>0,05	66	0,01	66	0,01	78	0,01
Головные боли	28	0,016	48	0,02	97	0,001	78	0,01	120	0,001	126	0,001
Ортостатические нарушения	18	>0,05	36	0,02	55	0,02	78	0,01	54	0,02	77	0,02
Тахикардия	28	0,016	27	0,032	35	0,02	44	0,02	54	0,02	66	0,01
Потливость	10	>0,05	22	>0,05	37	0,02	66	0,01	49	0,02	55	0,02
Мышечная гипотония	9	>0,05	38	>0,05	28	0,016	36	0,02	48	0,02	45	0,02

Продолжение табл. 1 см. на след. стр.

Продолжение таблицы 1

Показатель	Посткоммоционный синдром											
	фон — 7-й день		фон — 14-й день		фон — 21-й день		фон — 28-й день		фон — 42-й день		фон — 56-й день	
	W	p	W	p	W	p	W	p	W	p	W	p
Тревога	1	>0,05	3	>0,05	10	>0,05	70	0,02	15	>0,05	21	0,036
Повышенная раздражительность	6	>0,05	7	>0,05	21	0,036	38	0,024	105	0,001	105	0,001
Аффективная лабильность	11	>0,05	9	>0,05	17	>0,05	28	0,016	23	>0,05	21	0,032
Пониженное настроение	2	>0,05	11	>0,05	15	>0,05	15	>0,05	15	>0,05	15	>0,05
Повышенная истощаемость	1	>0,05	6	>0,05	21	0,032	28	0,016	21	0,032	21	0,032
Апатичность, безразличие	6	>0,05	9	>0,05	19	>0,05	15	>0,05	21	0,032	21	0,032
Расстройства засыпания	1	>0,05	4	>0,05	6	>0,05	7	>0,05	4	>0,05	4	>0,05
Нарушения глубины и длительности ночного сна	3	>0,05	6	>0,05	2	>0,05	6	>0,05	6	>0,05	6	>0,05
Расстройство пробуждения	0	>0,05	5	>0,05	3	>0,05	5	>0,05	5	>0,05	5	>0,05
Сонливость	15	>0,05	22	>0,05	31	>0,05	20	>0,05	19	>0,05	31	>0,05
Гиперестезия	6	>0,05	7	>0,05	15	>0,05	15	>0,05	21	0,032	28	0,016
Мышечная гипотония	10	>0,05	10	>0,05	10	>0,05	10	>0,05	10	>0,05	10	>0,05
Потливость	2	>0,05	2	>0,05	2	>0,05	2	>0,05	2	>0,05	0	>0,05
Головные боли	10	>0,05	6	>0,05	2	>0,05	10	>0,05	28	0,016	28	0,016

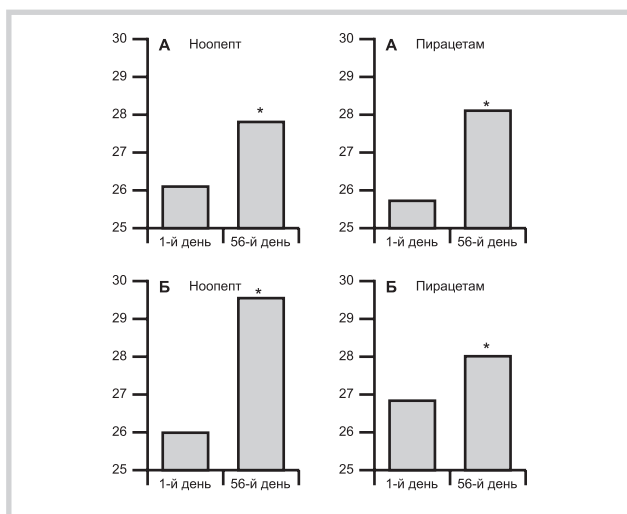
Примечание. Здесь и в табл. 2: W — критерий Уилкоксона при сравнении наблюдений до и после лечения; p — уровень достоверности различий; «фон — соответствующий день» означает сопоставление показателя до лечения и на определенный день терапии.

но-гиперестетические (повышенную раздражительность, тревогу, аффективную лабильность), так и на гипостенические (повышенную истощаемость, вялость, слабость, утомляемость, апатичность) расстройства. При этом статистически достоверная редукция расстройств наблюдалась несколько позже, чем у пациентов с органическим эмоционально-лабильным (астеническим) расстройством сосудистого генеза — с 3—4-й недели лечения. Не выявлено влияние ноопепта у больных с посткоммоционным синдромом на расстройства засыпания, нарушения глубины и длительности сна, расстройства пробуждения, дневную сонливость.

Под влиянием ноопепта у больных с органическим эмоционально-лабильным (астеническим) расстройством и посткоммоционным синдромом с 7—14-го дня терапии отмечалась также положительная динамика соматоневрологических признаков (см. табл. 1). В процессе лечения ноопептом практически у всех больных с органическим эмоционально-лабильным (астеническим) расстройством сосудистого генеза отмечено улучшение изучаемых показателей, отражающее вегетонормализующий эффект ноопепта (го-

ловные боли, ортостатические нарушения, тахикардия, потливость, мышечная гипотония;  $p < 0,05$ ), за исключением признаков, которые оказались не информативными для данной категории больных (сухость во рту, лабильность вазомоторов, боли в различных участках тела, тошнота, гипотония, вегетативные расстройства пароксизмального характера). У больных с посткоммоционным синдромом, в отличие от этой группы больных, ноопепт не влиял на такие признаки, как мышечная гипотония, потливость. Лишь к концу курса лечения ноопептом отмечено достоверное уменьшение выраженности головных болей.

Наряду с влиянием на неврозоподобную симптоматику со 2—4-й недели терапии постепенно выявлялось действие ноопепта, реализующееся в уменьшении нарушений внимания и памяти, проявлявшееся как в результатах целенаправленного тестирования, так и в общении и эффективности повседневной деятельности. Влияние ноопепта на нарушения когнитивных функций у больных с органическим эмоционально-лабильным (астеническим) расстройством и посттравматическими нарушениями прояв-



**Рис. 1.** Влияние ноопепта и пирацетама на показатели шкалы MMSE у больных с органическим эмоционально-лабильным (астеническим) расстройством сосудистого генеза (А) и посткоммоционным синдромом (Б).

\* — достоверные различия по сравнению с фоном ( $p < 0,01$ ). По оси ординат — баллы.

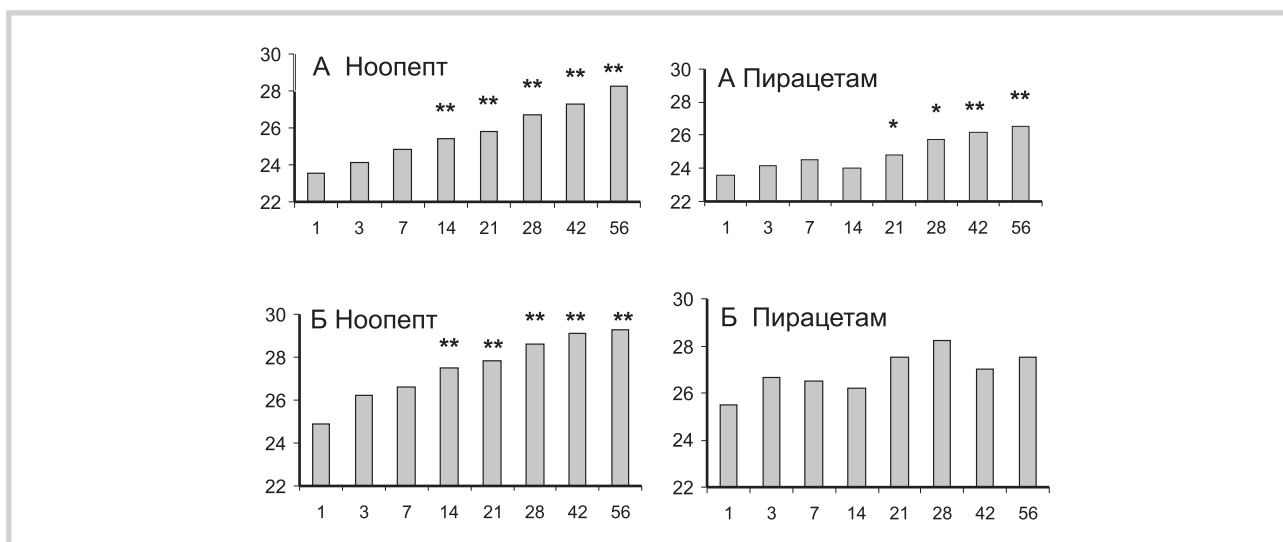
лялось в статистически достоверной редукции показателей шкал MMSE, BPRS, CCSE начиная с 3-й недели терапии (рис. 1—3). Достоверная положительная динамика, свидетельствующая о ноотропном эффекте ноопепта, начиная со 2—3-й недели терапии отмечена по всем показателям BCRS у больных с органическим эмоционально-лабильным (астеническим) расстройством сосудистого генеза; у пациентов с посткоммоционным синдромом — по способности концентрироваться и считать, кратковременной памяти на текущие события, долговременной памяти на прошлое (см. рис. 3).

Таким образом, применение ноопепта у больных с легкими когнитивными расстройствами при орга-

ническом поражении ЦНС сосудистого генеза и при посткоммоционном синдроме приводило к значительной редукции всей имеющейся симптоматики с уменьшением проявлений как когнитивного дефицита, так и неврозоподобных расстройств. У препарата выявлены ноотропный, психостимулирующий, в том числе антиастенический, анксиолитический эффекты, позитивное влияние на гипотимические нарушения и сон, вегетонормализующее действие.

Действие пирацетама отличалось большей вариабельностью проявлений. По выраженности терапевтических эффектов пирацетама и темпа их развития у отдельных больных имелись значительные особенности и различия.

У 4 (18%) больных с 1-й недели лечения уменьшалась утомляемость, слабость, дневная сонливость; больные становились более активными, ускорялась речь, у них проявлялись желания, появлялись оптимизм в оценке настоящего и будущего, уверенность в своих силах. У 9 (41%) больных, структура психопатологических расстройств которых характеризовалась сочетанием астенических и гиперестетических нарушений, с первых недель терапии отмечалось уменьшение тревоги, чувства внутреннего напряжения, тревожных опасений, беспокойства. Больные становились более спокойными, уверенными в своих силах, оптимистичными. Они говорили о снижении раздражительности, возникавшей ранее по незначительным поводам. Наряду с этим облегчалось выполнение домашних дел, которые ранее вызывали утомление, усталость, слабость, раздражительность. У 5 (22,7%) больных с отчетливыми проявлениями в состоянии тревоги, раздражительности, эмоциональной несдержанности и вспыльчивости в процессе терапии проявления гиперестетического симптомокомплекса усиливались. У больных чаще возникали реакции раздражения, вспыльчивости, ухудшался сон. Наряду с этим уменьшались слабость, дневная сонливость. У них уже в первые дни лечения усилились тревога, чувство внутреннего напряжения, тревож-



**Рис. 2.** Показатели шкалы CCSE у больных с органическим эмоционально-лабильным (астеническим) расстройством сосудистого генеза (А) и посткоммоционным синдромом (Б) в процессе лечения ноопептом и пирацетамам.

Достоверные различия по сравнению с фоном \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ . По оси ординат баллы, по оси абсцисс — дни лечения.

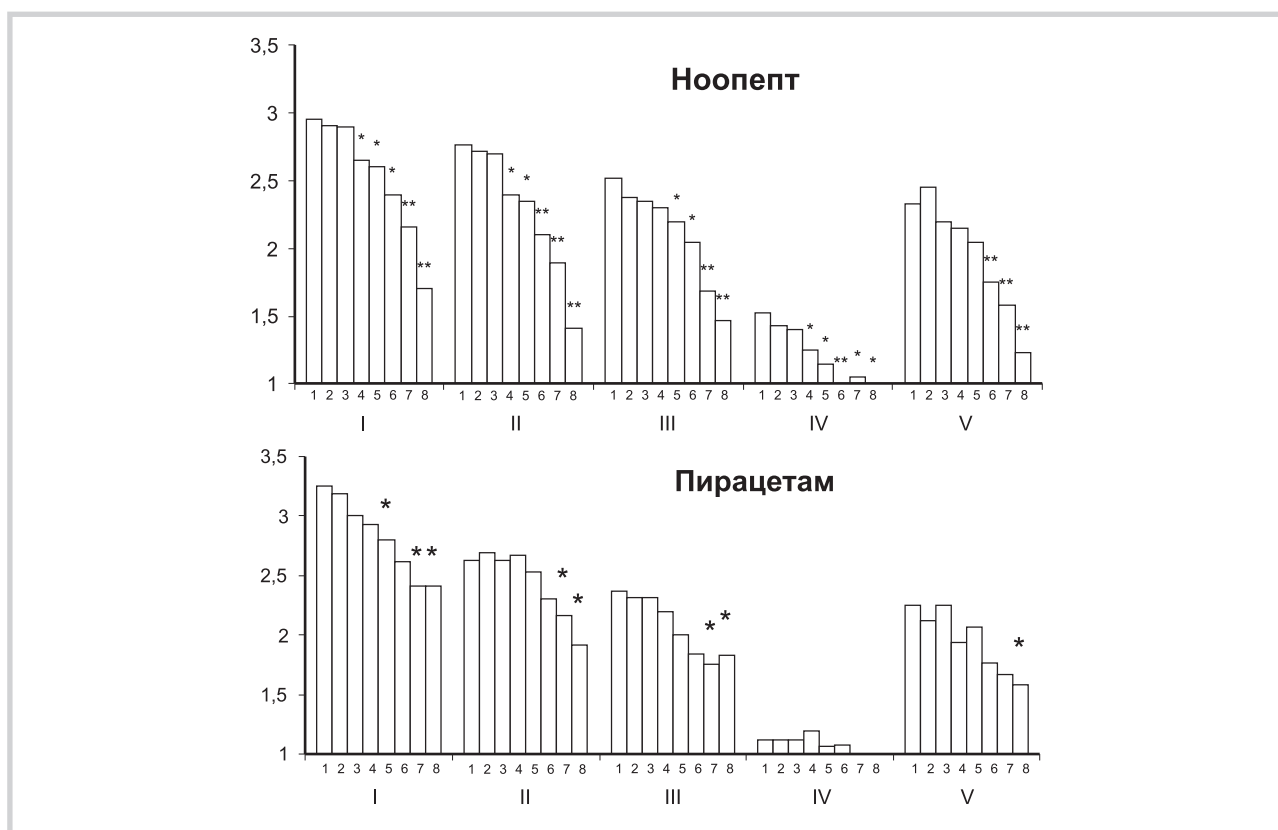


Рис. 3. Показатели подшкал шкалы BCRS в процессе лечения ноопептом и пирацетамом.

I — способность концентрироваться и считать, II — кратковременная память, III — долговременная память, IV — ориентировка, V — деятельность и самообслуживание. По оси ординат — баллы, по оси абсцисс — от 1 до 8 — следующие дни лечения: 1 — 1-й день, 2 — 3-й день, 3 — 7-й день, 4 — 14-й день, 5 — 21-й день, 6 — 28-й день, 7 — 42-й, 8 — 56-й день.

Достоверность различий по сравнению с фоном: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ .

ные опасения, снизилось настроение. Усилилась имевшая место раздражительность, плаксивость, жалость к себе. Больные жаловались на слабость, усиление безразличия, апатичности. У 4 (18%) больных практически во время всего курса лечения отмечались подъем артериального давления, головные боли, головокружения. Также были отмечены колебания степени выраженности тревоги, повышенной утомляемости, раздражительности, что соответствовало периодам ухудшения физического состояния.

Со второй половины курсового лечения пирацетамом практически у всех больных отмечалось уменьшение забывчивости, улучшение концентрации внимания. Они быстрее отвечали на вопросы, подбирали нужные слова, легче вспоминали имена персонажей книг, киногероев, лучше ориентировались в бытовых делах.

В связи с выраженными различиями в динамике состояния у отдельных больных статистически значимые изменения под влиянием пирацетама невроподобной симптоматики (табл. 2) отличались от таковых при лечении ноопептом более медленным развитием терапевтического эффекта. Проявления достоверной редукции большинства показателей (тревоги, повышенной раздражительности, аффективной лабильности, апатичности, повышенной истощаемости, расстройств сна) к 28–42-му и более поздним дням терапии, видимо, свидетельствуют о меньшей выраженности у пирацетама по сравнению с ноопеп-

том антиастенического и, особенно, анксиолитического эффектов. Менее выражено у пирацетама и вегетонормализующее действие.

При анализе влияния пирацетама на показатели когнитивных шкал у исследованных групп больных подтверждены многочисленные данные о наличии у пирацетама выраженного ноотропного эффекта. У больных с органическим эмоционально-лабильным (астеническим) расстройством сосудистого генеза отмечалось статистически достоверное улучшение ( $p < 0,05$ ) по шкалам MMSE (по параметрам внимания, запоминания, речи, гнозиса, праксиса), BPRS и CCSE) (см. рис. 1–3). Пирацетам оказывал положительное влияние на все показатели короткой шкалы оценки познания, за исключением ориентировки (см. рис. 3). В связи с досрочным прекращением из-за побочных явлений или неэффективности монотерапии пирацетамом у большинства пациентов с посткоммоционным синдромом, весьма затруднительно провести динамическую оценку влияния препарата на отдельные показатели у больных этой группы, поэтому в этой части работы адекватное сравнение оказалось возможным для группы больных с органическим эмоционально-лабильным (астеническим) расстройством сосудистого генеза. Сопоставление ноопепта и пирацетама у больных с органическим эмоционально-лабильным расстройством (критерий Манна–Уитни, сравнение двух выборок) по MMSE, BPRS и CCSE

Таблица 2. Терапевтическая динамика показателей выраженности симптоматики у больных с органическим эмоционально-лабильным (астеническим) расстройством и посткоммоционным синдромом лечившихся пираретамом

Показатель	фон — 7-й день		фон — 14-й день		фон — 21-й день		фон — 28-й день		фон — 42-й день		фон — 56-й день терапии	
	W	p	W	p	W	p	W	p	W	p	W	p
Тревога	3	>0,05	0	>0,05	15	>0,05	2	>0,05	35	0,02	21	0,032
Повышенная раздражительность	3	>0,05	5	>0,05	9	>0,05	19	>0,05	50	0,02	38	0,02
Аффективная лабильность	5	>0,05	22	>0,05	10	>0,05	59	0,018	55	0,02	45	0,02
Пониженное настроение	-3	>0,05	3	>0,05	0	>0,05	2	>0,05	10	>0,05	9	>0,05
Повышенная истощаемость	14	>0,05	6	>0,05	9	>0,05	14	>0,05	29	>0,05	38	0,02
Апатичность, безразличие	15	>0,05	10	>0,05	18	>0,05	35	0,02	29	0,032	29	0,032
Расстройства засыпания	10	>0,05	17	>0,05	19	>0,05	30	>0,05	39	0,02	39	0,02
Нарушения глубины и длительности ночного сна	20	>0,05	28	>0,05	11	>0,05	28	>0,05	55	0,02	55	0,02
Расстройство пробуждения	10	>0,05	6	>0,05	6	>0,05	2	>0,05	6	>0,05	6	>0,05
Сонливость	18	>0,05	44	0,02	36	0,024	66	0,01	75	0,02	105	0,001
Гиперестезия	-2	>0,05	16	>0,05	18	>0,05	10	>0,05	45	0,02	45	0,02
Головные боли	3	>0,05	15	>0,05	18	>0,05	8	>0,05	28	0,016	15	>0,05

не выявило достоверных отличий. Таким образом, по полученным данным, выраженность ноотропного действия ноопепта в дозе 20 мг в сутки и пираретама в дозе 1200 мг в сутки оказалась сопоставимой.

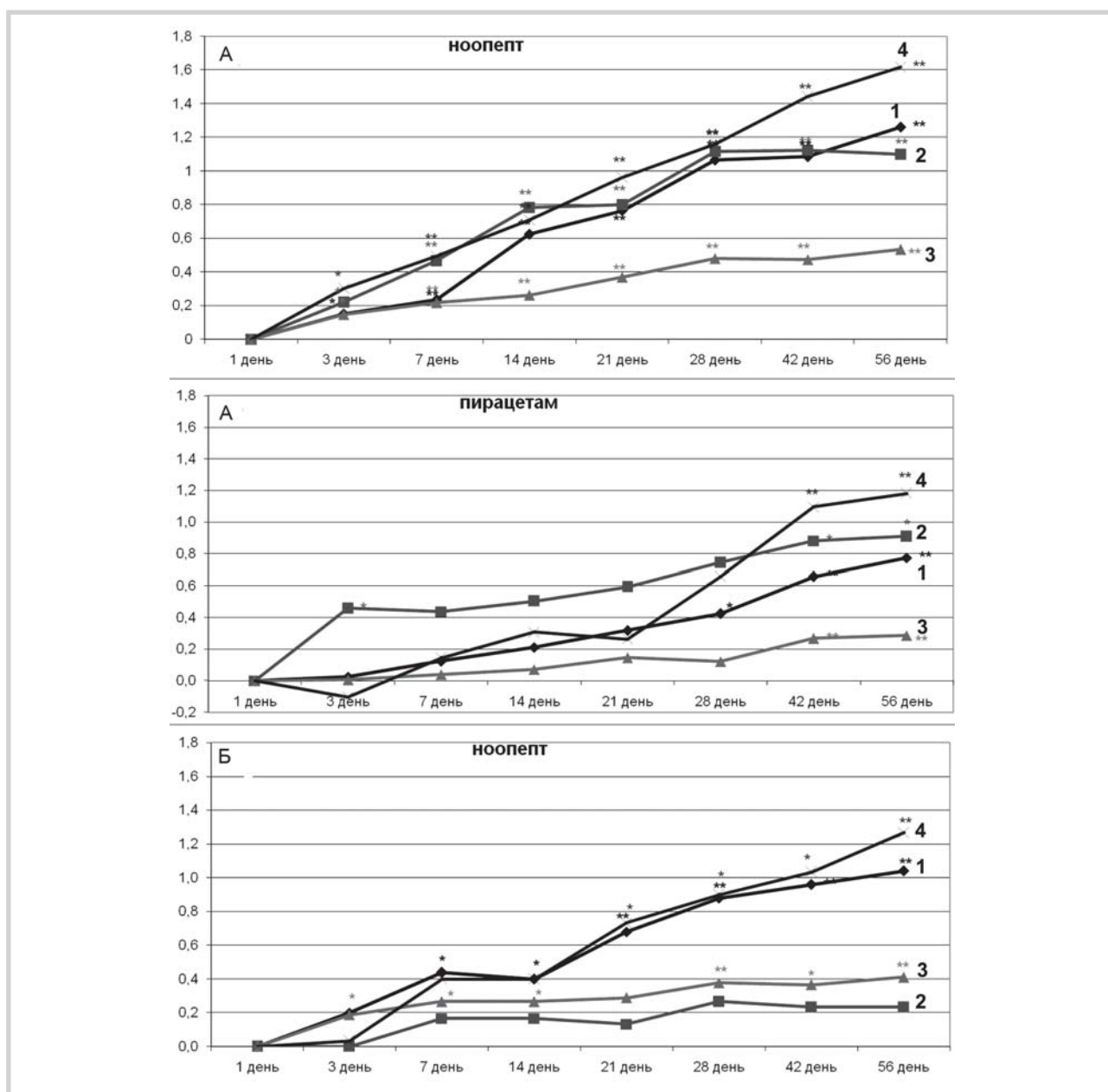
На рис. 4 представлены данные о динамике основных клинико-фармакологических эффектов ноопепта и пираретама. При лечении ноопептом отмечалась сбалансированность отчетливо выраженных активирующего и транквилизирующего действия, вегетонормализующего эффекта и позитивного влияния на нарушения сна. При терапии пираретамом активирующее действие преобладало над незначительным анксиолитическим, вегетонормализующее было минимальным, а позитивного влияния на сон практически не отмечалось.

Анализ терапевтической эффективности курсовой терапии ноопептом проводился по CGI у всех включенных в исследование больных с использованием подшкалы общего улучшения. У больных, завершивших все этапы исследования, эффективность оценивалась на последнем визите, у завершивших исследование досрочно — на последнем дне терапии. Установлена высокая эффективность ноопепта при терапии больных с органическим эмоционально-лабильным (астеническим) расстройством сосудистого генеза — выраженное улучшение в 47,6%, значительное улучшение в 42,9% случаев; отсутствие эффекта отмечено у 9,5% больных. У пациентов с посткоммоционным синдромом была также констатирована высокая эффективность препарата: выраженное улучшение — у 70%, значительное улучшение — у 10%, небольшое улучшение — у 20% больных.

Оценивая эффективность пираретама у исследованных больных, следует отметить, что терапевтическая эффективность у пациентов с органическим эмоционально-лабильным (астеническим) расстройством сосудистого генеза была следующей: выраженное улучшение — у 25%, значительное улучшение — у 25%, небольшое улучшение — у 37,5% и незначительное ухудшение — у 12,5% больных. Терапевтическая эффективность у больных с посткоммоционным синдромом: значительное улучшение — у 16,7%, небольшое улучшение — у 50%, отсутствие эффекта — у 33,3% больных. Полученные данные свидетельствуют о достаточно высокой эффективности пираретама при органическом расстройстве сосудистого генеза и низкой при посткоммоционном синдроме.

При сравнении ноопепта и пираретама по эффективности выявлены различия при оценке показателей выраженности заболевания к моменту завершения терапии по шкале CGI у больных с органическим эмоционально-лабильным (астеническим) расстройством сосудистого генеза. Доверительный интервал для истинной разницы долей составляет от 0,07 до 0,69, т.е. с вероятностью 95% можно утверждать, что при лечении ноопептом более высокие показатели у больных с органическим эмоционально-лабильным (астеническим) расстройством сосудистого генеза по сравнению с пираретамом могут быть достигнуты на величину от 7 до 69%.

Для анализа результатов лечения исследованных больных ноопептом и пираретамом, оцененных с использованием подшкалы общего улучшения по CGI была проведена дихотомическая квалификация эф-



**Рис. 4.** Динамика психостимулирующего анксиолитического вегетонормализующего и "гипнотического" эффектов ноопепта и пирацетама у больных с органическим эмоционально-лабильным (астеническим) расстройством сосудистого генеза (А) и посткоммоционным синдромом (Б).

Кривая 1 — астенические расстройства, 2 — нарушения сна, 3 — соматовегетативная симптоматика, 4 — тревожные расстройства. По оси ординат — баллы, по оси абсцисс — дни лечения. Достоверность различий: \* —  $p < 0,05$  по сравнению с фоном; \*\* —  $p < 0,01$  по сравнению с фоном.

фективности терапии на высокую и низкую. К высокой эффективности препаратов отнесено выраженное улучшение и значительное улучшение, к низкой эффективности — небольшое улучшение, отсутствие эффекта и ухудшение состояния. Проведенная с использованием критерия  $\chi^2$  оценка эффективности ноопепта и пирацетама свидетельствует о достоверно более высокой эффективности ноопепта по сравнению с пирацетамом у больных с органическим эмоционально-лабильным (астеническим) расстройством ( $p < 0,001$ ) и с посткоммоционным синдромом ( $p < 0,001$ ).

В соответствии с общепринятой методологией оценки нежелательных явлений и побочного действия препаратов проводилась формализованная регистрация всех негативных изменений в состоянии больных, наблюдавшихся во время терапии (табл. 3) с анализом их возможной связи с приемом препарата. Из нежелательных явлений, отмеченных при применении ноопепта, выявлялись усиление нарушений сна, раздражительности и повышение АД. Однако только у 2 больных нарушение сна и повышение АД были достаточно определено связаны с действием препарата. В большинстве случаев нежелательные явления при терапии



Таблица 3. Характеристика нежелательных явлений, выявленных в процессе лечения ноопептом и пирацетамом

Нежелательные явления	Выраженность			Связь с приемом препарата		
	легкая	умеренная	значительная	маловероятная	возможная	вероятная
Ноопепт (n=31)						
Раздражительность	3	0	0	0	3	0
Нарушение сна	5	2	0	3	4	1
Повышение АД	0	2	2	1	2	1
Снижение АД	1	0	0	1	0	0
Головокружение	1	0	0	1	0	0
Головные боли	2	0	0	1	1	0
Мышечная слабость	1	0	0	1	0	0
Усиление утомляемости	1	0	0	1	0	0
Боли в правом подреберье	1	0	0	0	1	0
Всего нежелательных явлений	15	4	2	9	11	2
Пирацетам (n=22)						
Усиление тревоги	1	5	0	0	2	4
Раздражительность	0	4	1	0	1	4
Нарушение сна	2	4	0	1	2	3
Повышение АД	0	4	3	0	2	5
Снижение АД	1	0	0	1	0	0
Головные боли	0	2	0	1	1	0
Тошнота	0	1	0	0	1	0
Взбудораженность	0	1	0	0	1	0
Сонливость	1	1	0	2	0	0
Усиление утомляемости	0	1	0	1	0	0
Рвота	0	1	0	0	1	0
Боли в правом подреберье	0	1	0	0	1	0
Горечь во рту	0	1	0	0	1	0
Кожный зуд	0	1	0	0	1	0
Запор	1	0	0	1	0	0
Усиление проявлений экземы	1	0	0	1	0	0
Кожные высыпания	0	2	0	0	2	0
Всего нежелательных явлений	7	29	4	8	16	16

Примечание. У одного больного могло отмечаться несколько нежелательных явлений.

ноопептом были кратковременными и незначительными по степени выраженности. Применение пирацетама характеризовалось большей частотой, выраженностью и спектром нежелательных явлений, в которых у исследованных больных преобладали эффекты, связанные с избыточным стимулирующим действием препарата, а также соматовегетативные нарушения.

По сравнению с пирацетамом при применении ноопепта отмечено снижение нежелательных явлений в 1,8 раза, а также риска развития нежелательных явлений у больных в пределах от 22 до 76% и вероятной связи нежелательных явлений с приемом препарата в пределах от 13 до 57% (при расчете с использованием компьютерной программы ПРИНН, позволившем обеспечить выражение сочетанного влияния переменных на суммарный эффект с учетом их ин-

формативности и важности, и дать более объективную сравнительную оценку — интегральный показатель полезности и преимуществ — рассматриваемых альтернатив [8, 22]).

В результате проведенного исследования ноопепта и пирацетама подтверждены ранее полученные данные [25] об особенностях действия ноопепта, представленного сочетанием ноотропного, мягкого психостимулирующего и анксиолитического эффектов. Установлено позитивное терапевтическое влияние ноопепта на проявления когнитивного дефицита и неврозоподобную симптоматику у больных с эмоционально-лабильным (астеническим) расстройством сосудистого генеза и с посткоммоционным синдромом. Не выявлено достоверных различий в выраженности ноотропного эффекта ноопепта и пирацетама.

Можно лишь отметить, что в отличие от сбалансированного профиля терапевтической активности ноопепта, в действии пирацетама имелось нежелательное при лечении больных с легкими когнитивными расстройствами преобладание психостимулирующего эффекта. Установлены преимущества ноопепта по сравнению с пирацетамом в эффективности терапии и безопасности применения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Аведисова А.С., Ахапкин Р.В., Ахапкина В.И. и др.* Анализ зарубежных исследований ноотропных препаратов (на примере пирацетама). Рос психиат журн 2001; 1: 57–63.
2. *Авруцкий Г.Я., Нисс А.И.* Фармакология ноотропов (экспериментальное и клиническое изучение). М 1989; 112–118.
3. *Александровский Ю.А., Руденко Г.М., Незнамов Г.Г. и др.* Унифицированная система оценки клинико-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами. М 1984.
4. *Александровский Ю.А.* Психофармакотерапия. М 2005.
5. *Вальдман А.В., Воронина Т.А.* Фармакология ноотропов (экспериментальное и клиническое изучение). Сборник трудов. М 1989.
6. *Воронина Т.А., Середенин С.Б.* Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы. Экспер и клин фармакол 1998; 61: 4: 3–9.
7. *Гаврилова С.И.* Фармакотерапия болезни Альцгеймера. М: Пульс 2003.
8. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М 1999.
9. *Гудашева Т.А., Островская Р.У., Трофимов С.С. и др.* Пептидные аналоги пирацетама как лиганды предполагаемых ноотропных рецепторов. Хим фарм журн 1985; 11: 1322–1329.
10. *Дамулин И.В.* Легкие когнитивные нарушения. Методическое пособие для врачей. М: РКИ Северо-пресс 2004.
11. *Захаров В.В., Яхно Н.Н.* Нарушения памяти. М: ГЭОТАР-МЕД 2003.
12. *Калынь Я.Б.* Психическое здоровье населения пожилого и старческого возраста (клинико-эпидемиологическое исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2001.
13. *Ковалев Г.В.* Ноотропные средства. Волгоград 1990.
14. *Левин О.С.* Диагностика и лечение умеренно выраженных когнитивных нарушений в пожилом возрасте. Журн неврол и психиат 2006; 8: 42–49.
15. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10). Женева: ВОЗ 1995.
16. *Мосолов С.Н.* Основы психофармакологии. М: Восток 1996.
17. *Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Давыдова И.А., Телешова Е.С.* «Быстрые» и «медленные» компоненты психотропного действия препаратов с ноотропными свойствами. Журн неврол и психиат 2000; 100: 6: 33–37.
18. *Незнамов Г.Г., Телешова Е.С., Сюняков С.А. и др.* Лечение психических нарушений в практике невролога. Клиническое исследование нового пептидного препарата ноопепт у больных с психоорганическими расстройствами. Consilium medicum (неврология/психические расстройства) 2007; 9: 2: 10–15.
19. *Островская Р.У., Гудашева Т.А., Воронина Т.А., Середенин С.Б.* Оригинальный ноотропный и нейропротективный дипептид Ноопепт (ГВС-111). Экспер и клин фармакол 2002; 65: 5: 66–72.
20. *Пивяский С.А.* Численные методы принятия решений в компьютерных технологиях технического творчества в строительстве. Учебное пособие. М: АСВ 1994.
21. Руководство по психиатрии. Под ред. А.С. Тиганова. Том 2. М: Медицина 1999.
22. *Сергиенко В.И., Бондарева И.Б.* Математическая статистика в клинических исследованиях. М 2001.
23. *Скоромец А.А.* Нейромедиаторы при старении головного мозга: ключ к пониманию нарушений памяти и внимания. М 2005.
24. *Arnaiz E., Almkvist O.* Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. Acta Neurol Scand 2003; 107: Suppl 179: 34–41.
25. *Bennett D.A.* Mild cognitive impairment. Clin Geriatr Med 2004; 20: 15–25.
26. *Braak H., Del Tredici K., Braak E.* Spectrum of pathology. In: Mild cognitive impairment. Ed. R.C. Petersen. Oxford University Press 2003; 149–189.
27. *Coffey C.E., Wilkinson W.E., Parashos I.A. et al.* Quantitative cerebral anatomy of the aging human brain. Neurology 1992; 42: 527–536.
28. *Comijs H.C., Dik M.G., Deeg D.J.H. et al.* The course of cognitive decline in older patients. Dement Geriatr Cogn Dis 2004; 17: 136–142.
29. *Daly E., Zaitchik D., Copeland M. et al.* Clinical predictors of conversion to Alzheimer's disease. In: Research and Practice in Alzheimer's Disease. Ed. By B.Vellas et al. Paris: Serdi Publisher 2001; 5: 44–49.
30. *Danzysz W., Parsons C.G., Mobius H.-J. et al.* Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease — A unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. Neurotox Res 2000; 2: 85–97.
31. *De Wied D.* Neurochemical and psychopharmacological approaches to cognitive enhancers. Kyoto 1995.
32. *Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R.* J Psychiat Res 1975; 12: 3: 189–198.
33. *Giurgea C.* Versune pharmacologi de l'activite integrative du cerveau. Tentative du concept nootrop en psychopharmacologie. Actual Pharmacol (25 Seria) 1972; 115–157.
34. *Gudashева Т., Воронина Т., Островская Р. et al.* Synthesis and anti-amnesic activity of a series of N-acylprolyl-containing dipeptides. Eur J Med Chem 1996; 31: 151–157.
35. *Jacobs J.W., Bernhard M.R., Delgado F., Strain J.J.* Ann Int Med 1977; 86: 40–46.
36. *Knopman D.S., Boeve B.F., Petersen R.C.* Essential of the proper diagnoses of mild cognitive impairment, dementia and major subtypes of dementia. Mayo Clin Proc 2003; 78: 1290–1308.
37. National Institute of Mental Health: 12-CGI. Clinical Global Impression. W. Guyo (ed.). ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rev. Ed. Rockville. Maryland 1976; 217–222.
38. *Ostrovskaya R. et al.* Anxiolytic activity of nootropic dipeptides Noopept. Nova Sci Publ 2006; 10: 1–10.
39. *Palmer K., Backman L., Winblad B., Fratiglioni L.* Detection of Alzheimer's disease and dementia in the preclinical phase: population based cohort study. Br Med J 2003; 326: 245–249.
40. *Petersen R.S., Smith G.E., Waring S.C. et al.* Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol 1999; 56: 303–308.
41. *Petersen R.S.* Mild cognitive impairment: transition from aging to Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease: Advances in Etiology, Pathogenesis and Therapeutics. Ed. by K. Iqbal et al. Chichester etc.: Wiley 2001; 140–151.
42. *Reisberg B., Ferris S.H. et al.* J Psychopharm Bull 1983; 19: 47–50.
43. *Ritchie K., Artero S., Touchon J.* Classification criteria for mild cognitive impairment. A population-based validation study. Neurology 2001; 56: 37–42.
44. *Seredenin S., Voronina T., Gudashева Т., Ostrovskaya R. et al.* Biologically active N-acylprolyldipeptides having anti-amnesic, antihypoxic, anorexigenic effects. US Patent 1995; 5: 439: 930.