

Ренессанс ноотропной терапии когнитивных расстройств: фокус на доказательность

По материалам научно-образовательного форума «Академия инсульта» (1-3 ноября, г. Киев)

Программа форума предусматривала междисциплинарный подход к проблеме цереброваскулярной патологии и включала лекции зарубежных специалистов на смежные темы. Профессор Latchezar Traikov (руководитель кафедры неврологии на базе университетского госпиталя Alexandrovska, г. София, Болгария) осветил вопросы ранней диагностики болезни Альцгеймера и умеренных когнитивных расстройств, прокомментировал возможности, ограничения и доказательную базу современных подходов к фармакотерапии когнитивных нарушений.

Первую часть выступления лектор посвятил вопросам ранней диагностики болезни Альцгеймера и умеренных когнитивных расстройств. Легкое когнитивное расстройство (ЛКР, в англоязычной литературе – mild cognitive impairment, MCI) трудно отличить от когнитивного снижения, которое наблюдается по мере старения. ЛКР можно определить как большую промежуточную зону между естественным возрастзависимым угасанием когнитивных функций и деменцией. Критерии ЛКР расплывчаты и субъективны:

- жалобы на ухудшение памяти, чаще предъявляемые родственниками пациента;
- объективные признаки снижения памяти относительно возрастной нормы по результатам тестирования;
- не нарушенное общее когнитивное функционирование;
- симптомы существенно не влияют на работоспособность и повседневную жизнедеятельность;
- критерии деменции не определяются.

Распространенность ЛКР, по данным Petersen R.C. et al. (1999), составляет от 17 до 34%, а вероятность конверсии в деменцию в течение одного года варьирует от 4 до 25%.

Относительно хорошо изучены факторы риска прогрессирования когнитивных нарушений до уровня деменции: пожилой и старческий возраст, наличие артериальной гипертензии, гиперлипидемии, сахарного диабета, гипергомоцистеинемии,

генетическая предрасположенность (наличие аллели гена APOE ε4), низкий уровень образования и социальной активности.

Согласно современным представлениям о стадийности течения болезни Альцгеймера (рис. 1) выявление доклинического когнитивного дефицита важно для идентификации пациентов группы риска по развитию данной патологии. Широко распространенные методики нейропсихологического тестирования не обладают достаточной чувствительностью для выявления доклинического когнитивного снижения. Для уточнения роли клинических, лабораторных и нейровизуализационных маркеров болезни Альцгеймера было проведено многоцентровое исследование DESCRIPA (DEvelopment of Screening guidelines and clinical CRiteria for Predementia Alzheimer's disease). В нем приняли участие 24 клинических центра в странах Евросоюза и 881 пациент. По дизайну это было проспективное когортное исследование с длительностью наблюдения 2-3 года. Включались пациенты старше 55 лет, которые впервые обратились к врачу с жалобами на ухудшение памяти и которые изначально не соответствовали критериям деменции. Оценивалась чувствительность и специфичность следующих ранних маркеров болезни Альцгеймера:

- амнестический тип ЛКР (снижение запоминания, задержка воспроизведения в пределах <1,5 стандартных отклонений);
- медиальная атрофия височной доли головного мозга по данным МРТ (рис. 2);

- наличие аβета-протеина (Aβ-42) и тау-протеина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ).

Конечной точкой служило развитие болезни Альцгеймера в ходе наблюдения за пациентами. Результаты исследования представлены в таблице.

Таким образом, для постановки достоверного диагноза болезни Альцгеймера на ранних стадиях следует оценивать все известные маркеры в совокупности.

Таблица. Прогностическая ценность ранних маркеров болезни Альцгеймера и их комбинаций

	Чувствительность	Специфичность	PPV
Амнестический тип ЛКР	0,05	0,99	0,50
Амнестический тип ЛКР + наличие изменений в ЦСЖ	0,46	0,90	0,56
Амнестический тип ЛКР + наличие изменений на МРТ	0,23	0,96	0,63
Амнестический тип ЛКР + наличие изменений в ЦСЖ + наличие изменений на МРТ	0,41	0,94	0,64

Примечание: PPV – прогностическая ценность (positive predictive value).

Переходя к вопросам терапии возрастзависимых когнитивных расстройств, профессор Трайков отметил разнообразие препаратов различных фармакологических групп, которые применяются у этой категории пациентов, и отсутствие общепринятой стратегии лечения. Ингибиторы холинэстеразы, антагонисты NMDA, ноотропы и агонисты дофаминовых рецепторов эффективны в качестве симптоматической терапии, но не оказывают болезньюмодифицирующего влияния, или такое влияние не доказано в клинических исследованиях. Есть данные о том, что антиоксиданты (витамин E, экстракт гинкго-билоба) и нестероидные противовоспалительные препараты могут предупреждать развитие и прогрессирование когнитивных нарушений (профилактический эффект), но они не оказывают симптоматического действия. На разных стадиях клинических испытаний находятся перспективные препараты и вакцины, угнетающие образование патологического β-амилоида – морфологического субстрата

терапии находят и классические ноотропные препараты, такие как пирацетам.

Пирацетам – циклическое производное нейротрансмиттера γ-аминомасляной кислоты – классический ноотроп с нейротропными и вазотропными эффектами, который улучшает когнитивные функции, не оказывая при этом седативного или стимулирующего действия. Механизм действия пирацетама не ограничивается одной нейротрансмиттерной системой, он оказывает влияние на холин-, дофамин-, глутамат- и норадренергическую нейротрансмиссию. Пирацетам реализует свои эффекты, не связываясь с определенными рецепторами в ЦНС, а повышая и/или восстанавливая количество или функциональную активность постсинаптических рецепторов. Свойство пирацетама восстанавливать текучесть клеточных мембран также составляет основу многих эффектов препарата. Их можно разделить на нейротропные и сосудистые.

Нейротропные эффекты пирацетама:

- восстановление нейротрансмиссии;

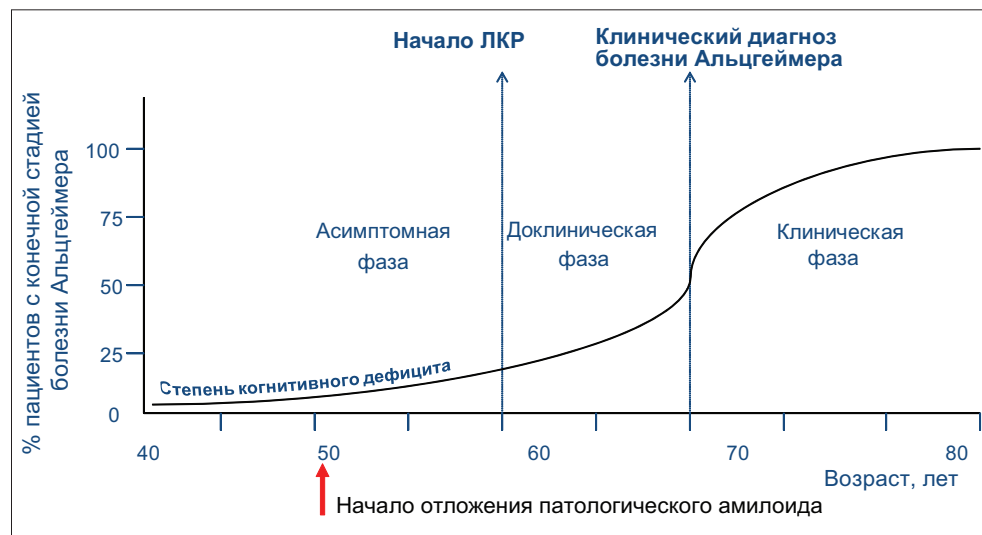


Рис. 1. Гипотетическая модель естественного течения болезни Альцгеймера

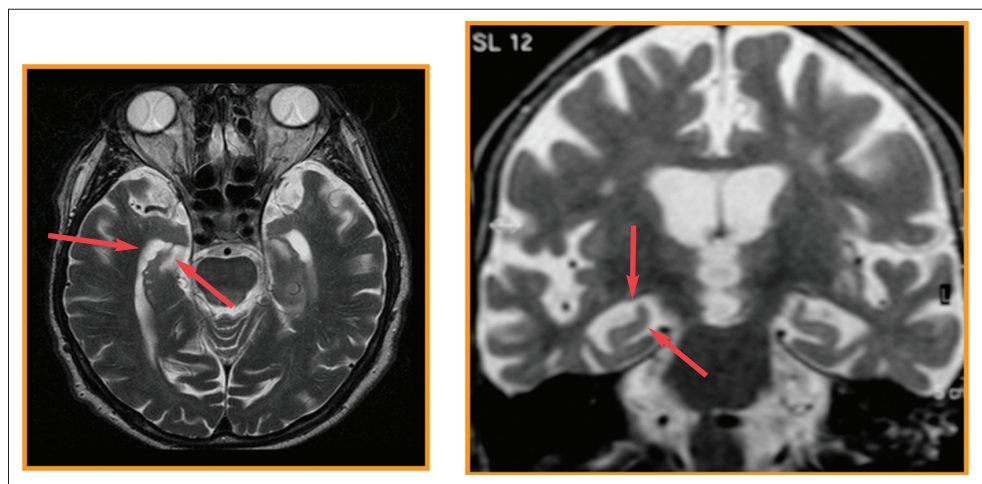


Рис. 2. Атрофия медиальных отделов височной доли у пациентов с болезнью Альцгеймера

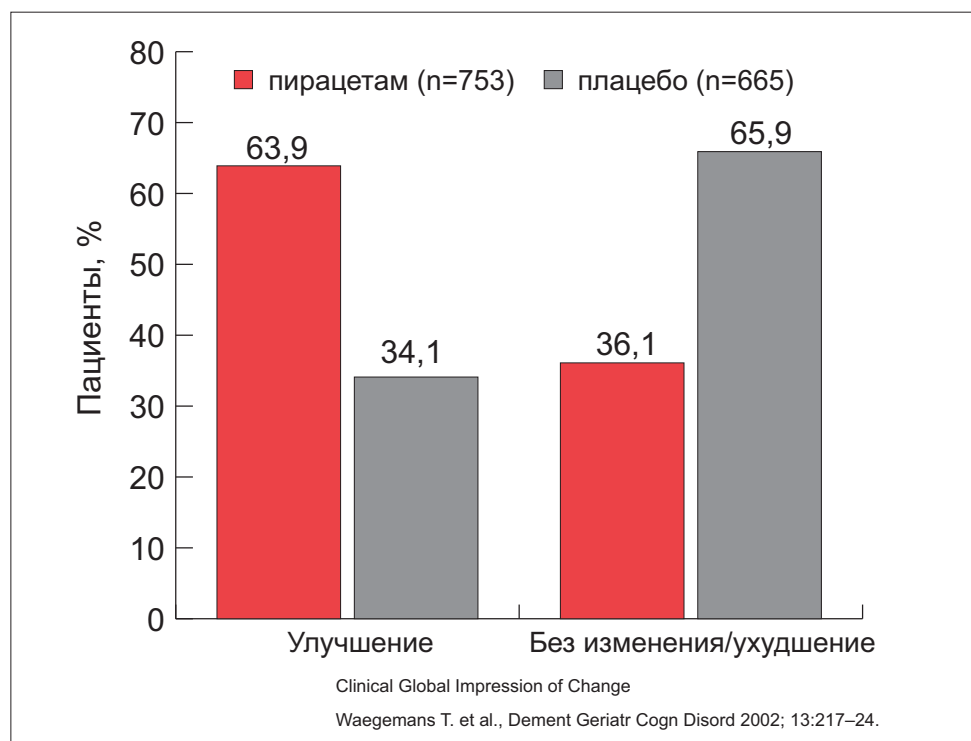


Рис. 3. Оценка эффективности пирацетама по шкале общего клинического впечатления по данным объединенного анализа 19 двойных слепых исследований

- повышение нейрональной пластичности;
 - усиление межполушарных взаимодействий в головном мозге;
 - нейропротекторный эффект;
 - противосудорожный эффект.
- Сосудистые эффекты:
- повышение эластичности эритроцитов, уменьшение их адгезии к эндотелию, предупреждение тромбообразования;
 - устранение вазоспазма.

Перечисленные эффекты объясняют терапевтические свойства пирacetama у пациентов с возрастзависимыми когнитивными расстройствами.

Пирacetam изучается в качестве препарата для лечения когнитивных нарушений с 1972 года. Ранние исследования продемонстрировали эффективность пирacetama, но достоверность результатов была ограничена малым числом пациентов и недостаточно продуманным дизайном. Более поздние и методологически совершенные исследования с участием большого количества пациентов предоставили убедительную и достоверную доказательную базу эффективности пирacetama. Критерии отбора в эти исследования были более строгими, включались пациенты с подтвержденным диагнозом заболеваний, послуживших причиной когнитивного дефицита. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, которое длилось 12 месяцев, пирacetam в дозе 8 г/сут достоверно замедлял развитие когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Альцгеймера (Croisile B. et al., 1993).

В 2002 г. были опубликованы результаты метаанализа, посвященного оценке клинической эффективности пирacetama у пациентов с когнитивными нарушениями (Waegemans T. et al.). В анализ включили 19 плацебо-контролируемых исследований препарата Ноотропил® с участием в общей сложности 1418 пациентов в возрасте от 44 до 94 лет (753 пациента получали Ноотропил®, 665 – плацебо). Ноотропил® назначался в дозах от 2,4 до 8 г/сут; длительность курса терапии составила от 6 до 52 нед. Основным инструментом оценки эффективности служила шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression of Change, CGIC). По этому критерию Ноотропил® продемонстрировал убедительное преимущество над плацебо (рис. 3). В анализе объединенных данных 19 исследований показатель отношения рисков составил 3,35 в пользу Ноотропила (95% доверительный интервал 2,7–4,17).

В ряде исследований пирacetam, назначенный в высоких дозах (до 12 г/сут) до и после операции аортокоронарного шунтирования, оказывал выраженный церебропротекторный эффект, в том числе предотвращал когнитивное снижение, которое обычно наблюдается в послеоперационном периоде (Uebelhack R. et al., 2003; Idiko Szalma et al., 2006; Holinski S. et al., 2008).

Хорошая переносимость пирacetama дает возможность широко применять этот препарат у лиц пожилого возраста, которые и составляют основу популяции пациентов с когнитивными расстройствами. По результатам анализа объединенных данных 91 плацебо-контролируемого исследования (3017 пациентов, получавших терапию пирacetамом) частота таких побочных эффектов, как гиперкинезия, повышение массы тела, раздражительность, не достигала 2%. Еще реже (менее 1%) наблюдались такие явления, как сонливость, депрессия и астения.

В завершение выступления лектор представил некоторые положения Второй болгарской консенсусной конференции по вопросам ранней диагностики и лечения деменции (октябрь 2007 г.).

В разделе, посвященном ведению пациентов с ЛКР, была отмечена важность мероприятий по коррекции образа жизни – нормализации питания и массы тела,

отказа от курения, поддержания умственной и физической активности. В качестве фармакологических средств, которые способны предотвращать развитие деменции у данной категории пациентов, отмечены антигипертензивные и липидснижающие препараты, фолиевая кислота, витамин B₁₂, антиоксиданты и ноотропы.

Один из вариантов схемы лечения пациента с ЛКР:

- пирacetam 2,4–4,8 г/сут;
- гинкго-билоба (EGb 761) 120–240 мг/сут;
- альфа-токоферол 100–200 мг/сут.

У пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями необходимо в первую очередь оценить факторы сердечно-сосудистого риска и инсульта, такие как наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, дислипидемии, гипергомоцистеинемии, перенесенные инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе,

немые инфаркты мозга, возрастзависимые изменения белого вещества мозга. По возможности следует стремиться к устранению или коррекции перечисленных факторов риска, назначая антигипертензивную терапию, статины, сахароснижающие препараты, антитромбоцитарные и другие средства совместно с соответствующими специалистами. Эти мероприятия не только снижают риск развития сосудистой деменции, но и составляют основу первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Для коррекции собственно когнитивных симптомов и улучшения общей жизнедеятельности больных могут применяться все средства симптоматической терапии: холинергические препараты, антиоксиданты, ноотропы и др.

Возможная схема лечения сосудистой деменции (имеется в виду только коррекция когнитивного дефицита):

- пирacetam 2,4–4,8 г/сут;
- ницерголин 30–60 мг/сут;
- винпоцетин 15–30 мг/сут;
- нимодипин 60–90 мг/сут;
- гинкго-билоба (EGb 761) 120–240 мг/сут.

В заключение профессор Трауков еще раз подчеркнул, что не существует идеального препарата для лечения когнитивных нарушений, который бы улучшал когнитивные функции, останавливал или замедлял прогрессирование заболевания, повышал качество жизни пациентов и при этом был бы доступным по цене. Современные подходы к лечению возрастзависимых и сосудистых когнитивных расстройств основываются на коррекции факторов риска и комбинировании препаратов с разными механизмами действия.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

3

Ноотропил®

пирacetam

- ✓ Действует на ключевые механизмы развития патологических состояний ЦНС¹
- ✓ С доказанной эффективностью¹
- ✓ Хорошо переносится при клиническом использовании^{1,2}
- ✓ Может применяться с 3-х лет³



Краткая информация о препарате Ноотропил®.

Регистрационное удостоверение № UA/0054/04/01, UA/0054/04/02, UA/0054/02/01, UA/0054/01/01. Форма выпуска и состав. Таблетки покрытые пленочной оболочкой, раствор для перорального применения, раствор для инъекций. 1 таблетка содержит 800 мг и 1200 мг пирacetama, 1 мл перорального раствора и раствора для инъекций содержит 200 мг пирacetama. Фармакотерапевтическая группа. Психостимулирующие и ноотропные средства. Код АТС. N06BX03. Показания. У взрослых: симптоматическое лечение психоорганического синдрома, который сопровождается снижением памяти, головокружением, снижением концентрации внимания и общей активности; лечение головокружения и связанных с ним расстройств равновесия, за исключением головокружения вазомоторного и психического происхождения; лечение кортикальной миоклонии как монопрепарат или в составе комплексной терапии; в комплексном лечении серповидноклеточной анемии для уменьшения проявлений вазоокклюзивного криза. У детей: лечение дислексии у детей с 8 лет в сочетании с другими необходимыми методами, включая логопедию; лечение кортикальной миоклонии как монотерапия или в составе комплексной терапии; в комплексной терапии серповидно-клеточной анемии у детей с 3 лет для снижения проявлений вазоокклюзивного криза. Противопоказания. Повышенная чувствительность к пирacetаму или другим производным пирролидона, а также другим компонентам препарата; острое нарушение мозгового кровообращения (геморрагический инсульт); терминальная стадия почечной недостаточности (клиренс креатинина < 20 мл/мин); хорея Хантингтона. Способ применения и дозы. Препарат применяют перорально или в острых случаях или при невозможности перорального применения – внутривенно медленно. Длительность лечения и выбор индивидуальной дозы зависят от состояния пациента и скорости

обратного развития клинической картины заболевания. Взрослые. Лечение психоорганического синдрома: рекомендованная доза составляет 2,4–4,8 г. Дозу обычно разделяют на 2–3 приема. Лечение кортикальной миоклонии: начальная доза обычно составляет 7,2 г, которую на протяжении 3–4 дней доводят до 24 г. Суточная доза разделяется на 3–4 приема. Лечение головокружения и связанных с ним расстройств равновесия: рекомендованная доза составляет 2,4–4,8 г. Дозу обычно разделяют на 2–3 приема. В комплексном лечении серповидно-клеточной анемии для уменьшения проявлений вазоокклюзивного криза: 300 мг/кг массы тела, разделенные на 4 введения. Дети. В комплексном лечении серповидно-клеточной анемии для уменьшения проявлений вазоокклюзивного криза: с 3 лет в дозе 300 мг/кг массы тела, разделенные на 4 введения. В комплексной терапии дислексии: с 8 лет. Суточная доза составляет обычно 3,2 г, разделенная на 2 приема. Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: часто: гиперкинезия, иногда: головные боли, бессонница, учащение приступов эпилепсии, нарушение равновесия, сонливость. Со стороны иммунной системы: гиперчувствительность, в том числе анафилактика. Со стороны пищеварительной системы: абдоминальные боли, тошнота, диарея, рвота. Со стороны кожи и подкожных тканей: ангионевротический отек, дерматиты, зуд, высыпания, крапивница. Психические расстройства: часто: повышенная возбудимость, сонливость, депрессия, иногда: тревожность, спутанность сознания, галлюцинации. Другие: часто: увеличение массы тела, иногда астения, очень редко – артериальная гипертензия, тромбофлебит, гипертермия. Категория отпуска из аптеки. По рецепту.

Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Ноотропил®.

Ссылки: 1. Margaret W Vernon et al./Drugs & Aging 1 (1)–17–35.–1991 2. L Israel et al./International Psychogeriatrics.–Vol.6.–N2.–1994.–p.155–170. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Ноотропил®.

Информация для распространения среди медицинских и фармацевтических работников во время проведения семинаров, конференций, симпозиумов и других научных мероприятий на медицинскую тематику.



Дополнительную информацию о препарате вы можете получить в Представительстве «ЮСБ» в Украине по адресу: 04070, г. Киев, ул. Г. Сковороды, 19. Тел. +38044 4929474, Факс +38044 4929475.

PIR-PRM-015899-092012