

Справочник
**ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО
ВРАЧА**

РЕПРИНТ

**Применение Ноопепта у больных
с легкими когнитивными
нарушениями
посттравматического генеза**

М.М.Одинак, С.В.Воробьев, В.Ю.Лобзин,
А.Ю.Емелин, А.В.Кудяшева

Материал был опубликован в №2, 2011 г.



Применение Ноопепта у больных с легкими когнитивными нарушениями посттравматического генеза

М.М.Одинак, С.В.Воробьев, В.Ю.Лобзин, А.Ю.Емелин, А.В.Кудяшева
Кафедра и клиника нервных болезней ВМА, Санкт-Петербург

На сегодняшний день черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одним из наиболее часто встречающихся видов неврологической патологии и представляет собой существенную медицинскую и социально-экономическую проблему для всех слоев населения [19]. В развитых странах наблюдается неуклонный рост нейротравматизма. Так в странах Европы ежегодно регистрируется 150–300 случаев ЧМТ на 100 тыс. населения [22]. В США только за 2003 г. отмечалось более 1,5 млн случаев ЧМТ [20]. В России эта цифра достигает 4 случаев на 1 тыс. человек [12]. Наиболее важной проблемой в медико-социальном плане является то, что у значительного количества пострадавших в последующем развиваются так называемые последствия перенесенной ЧМТ, часто трактуемые в рамках посттравматической энцефалопатии. В числе самых распространенных синдромов, определяющих уровень социально-бытовой адаптации и качество жизни больных, находятся интеллектуально-мнестические нарушения [10]. Посттравматические когнитивные нарушения изолированно наблюдаются у 29,4% всех больных с последствиями ЧМТ, а в сочетании с другими синдромами – у 35,7%. В целом, среди последствий перенесенной ЧМТ когнитивные нарушения как синдром встречаются в 65,1% случаев [11].

Патогенез

Патогенез развития посттравматических когнитивных расстройств весьма сложен и многогранен. В качестве основных факторов, способных привести к формированию когнитивного дефицита в остром периоде, рассматриваются как непосредственное механическое повреждение тканей головного мозга, так и опосредованное действие определенных патофизиологических процессов, возникающих при ЧМТ, таких как отек-набухание головного мозга, нарушение ликворо-, гемодинамики и др. В то же время известно, что в части случаев расстройства интеллектуально-мнестических функций со-

храняются длительное время или носят стойкий характер. У других больных они появляются в отдаленном периоде травмы и имеют отчетливую тенденцию к прогрессированию. Механизм возникновения таких нарушений остается не изученным в необходимой мере. Полученные данные свидетельствуют о том, что воздействующие на нервную клетку в остром периоде патологические факторы способствуют возникновению каскада биохимических сдвигов в нейронах, приводящих к развитию в них дистрофических процессов и снижению эффективности синаптической передачи. В конечном итоге происходит нарушение процессов распространения информации в нейрональных сетях, что рассматривается в качестве одного из основных аспектов формирования когнитивных нарушений. Ряд исследователей отмечают определенную схожесть патогенетических механизмов развития когнитивных нарушений при ЧМТ и сосудистых поражениях головного мозга [7, 21]. Кроме того, показана возможная роль травмы мозга как пускового фактора нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Альцгеймера [5, 18].

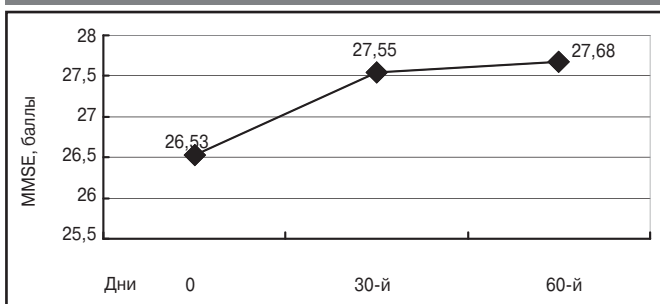
В настоящее время рассматривается несколько патофизиологических процессов, играющих значительную роль в формировании посттравматических когнитивных расстройств. Одним из таких процессов является развитие «глутаматной эксайтотоксичности». В физиологических условиях глутамат выступает в качестве одного из важнейших возбуждающих медиаторов центральной нервной системы, участвуя в осуществлении процессов нейрональной пластичности и интегративных функций головного мозга [6]. Значительное количество глутаматергических рецепторов наблюдается в коре головного мозга и гиппокампе. В то же время при патологии наблюдается избыточный выброс глутамата, который в данных условиях оказывает токсическое воздействие на нейрональные структуры, что способствует активации реакций глутамат-кальциевого каскада, приводящих к неконтролируемому повышению концентрации внутриклеточного кальция, ока-

Таблица. Схема визитов и проведенных мероприятий

Методы исследования	I	II	III
	Фон	30-й день	60-й день
Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)	V	V	V
Оценка лобной дисфункции (FAB)	V		V
Тест рисования часов с 10-балльной оценкой	V		V
Шкала общего клинического впечатления (CGI)	V		V
Тест 10 слов	V		V
Проба Шульце	V	V	V
Шкала Гамильтона	V		
Оценка нежелательных явлений и побочных эффектов		V	V



Рис. 1. Динамика когнитивных функций по шкале MMSE.



зывающего отрицательное воздействие на энергообеспечение клетки. Показано, что в условиях ишемии в тканях происходит значительное повышение уровня образования свободных радикалов, чему также способствует избыточное внутриклеточное накопление кальция [15].

Головной мозг весьма чувствителен к действию свободных радикалов. В условиях преобладания оксидантных систем над антиоксидантными происходит формирование так называемого оксидантного стресса. При этом активируется гидролиз фосфолипаз и происходит деградация клеточных мембран, в том числе митохондриальных [16]. Устранение возникающих нарушений является необходимым условием для успешного ведения пациентов с посттравматическими когнитивными нарушениями. С этих позиций является целесообразным назначение такого препарата, как Ноопепт, обладающего подобными свойствами. Ноопепт – этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина – новый отечественный оригинальный дипептид, созданный в НИИ фармакологии им. В.В.Закусова РАМН. По полученным в ходе экспериментальных исследований данным, Ноопепт обладает ноотропными и нейропротективными свойствами [13]. Препарат по своим структурно-конформационным характеристикам сходен с пирацетамом и вазопрессинном [3]. Разработка данного препарата проводилась в рамках существующего представления о том, что некоторые регуляторные пептиды оказывают существенное влияние на механизмы формирования памяти и обучения [2].

В основе объяснения действия Ноопепта лежит гипотеза о том, что базовый препарат этой группы пирацетам является аналогом пептидного лиганда к специфическим ноотропным рецепторам, сходным по своим характеристикам с метаболитами вазопрессина [9]. Ноопепт выгодно отличается от вазопрессина тем, что способен проявлять активность при системном, в том числе и пероральном приеме [4]. В ходе проведенных исследований была показана высокая биодоступность препарата для тканей головного мозга, а также его низкая токсичность. Изучение в эксперименте на лабораторных животных позволило установить, что использование дозировок препарата, от 2 до 20 раз превышающих ноотропные, не вызывает повреждения внутренних органов, не оказывает значимых нарушений гематологических и биохимических показателей [1]. При проведении целого ряда клинических исследований также показана высокая безопасность препарата и его хорошая переносимость [4, 8, 17]. В ходе проведенных исследований было установлено, что Ноопепт обладает комплексным механизмом действия. Во-первых, он оказывает ноотропный эффект, связанный с тем, что одним из активных метаболитов Ноопепта является циклопролилглицин, который по своей структуре аналогичен эндогенному циклическому дипептиду, обладающему антиамнестической активностью [17]. Во-вторых, Ноопепт способен повышать устойчивость мозговой ткани к повреждающим воздействиям, таким как травма, гипоксическое, электросудорожное и токсическое по-

ражение, что и характеризует нейропротективное действие данного препарата. В-третьих, показана возможность Ноопепта предотвращать в условиях действия токсических концентраций глутамата и активных форм кислорода гибель нейронов в культуре ткани коры головного мозга и мозжечка [1, 8]. Кроме того, в эксперименте выявлена способность Ноопепта уменьшать токсическое действие β-амилоида, усиливать выработку антиамилоидных антител, модулировать работу холинергических рецепторов, а также стимулировать экспрессию нейротрофических факторов (BDNF и NGF) в коре головного мозга и гиппокампе [4, 13].

Актуальность проблемы посттравматических когнитивных нарушений, обоснованность применения Ноопепта с учетом наличия точек приложения на нейрохимическом уровне при последствиях ЧМТ, а также предварительная, в том числе, и экспериментально-клиническая эффективность препарата послужили причиной настоящего исследования.

Цель



Целью исследования была оценка эффективности, а также безопасности применения препарата Ноопепт у пациентов с легкими посттравматическими когнитивными нарушениями.

Исследование проводилось по специально разработанному протоколу и соответствовало всем требованиям надлежащей клинической практики (GCP), принятым в Российской Федерации.

В исследование включались пациенты, соответствовавшие критериям включения, после обязательного подписания информированного согласия.

В исследовании принимали участие 30 пациентов в возрасте 19–66 лет (средний возраст $33 \pm 10,3$ года), перенесшие ЧМТ (сотрясение или ушиб головного мозга легкой степени) не менее 6 мес назад и имеющие связанные с этим состоянием нарушения интеллектуально-мнестических функций, соответствующих критериям синдрома умеренных когнитивных нарушений. Все больные соответствовали критериям синдрома умеренных когнитивных нарушений, а их когнитивные нарушения исходно оценивались в 25 или более баллов по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE).

Критериями исключения из исследования были: наличие сопутствующих тяжелых или нестабильных соматических заболеваний, которые угрожают жизни больного, наличие клинически значимых других (кроме синдрома умеренных когнитивных нарушений при последствиях ЧМТ) неврологических или психических нарушений, наличие грубого двигательного или сенсорного дефекта или других нарушений, которые затрудняли бы проведение нейропсихологического исследования или других исследований, предусмотренных протоколом, наличие в анамнезе инсульта или дисциркуляторной энцефалопатии III стадии, одновременное проведение терапии другими вазоактивными, метаболитическими или психотропными препаратами, обладающими доказанным когнитивно-стимулирующим эффектом, непереносимость исследуемого препарата, период беременности и лактации.

Материалы и методы



При выполнении работы для объективизации полученных данных были применены следующие методы:

- 1) оценка неврологического статуса;
- 2) краткая шкала оценки психического статуса – MMSE;

3) шкала Гамильтона для оценки депрессии;

4) батарея тестов на лобную дисфункцию – Frontal Assessment Battery (FAB);



- 5) тест рисования часов;
- 6) тест 10 слов;
- 7) проба Шульте;
- 8) рейтинговая шкала общего клинического впечатления об изменении – Clinician’s Interview Based Impression of Change Plus (CIBIC Plus);
- 9) нейровизуализационные методы: компьютерная или магнитно-резонансная томография.

Оценка по шкале общего клинического впечатления предусматривала оценку состояния пациента до терапии и оценку выраженности изменений на фоне лечения. Лечащий врач до начала терапии выносил оценку состояния пациента на основании анализа расстройств по 7-балльной шкале, оценивая при этом клиническую картину заболевания, наблюдение за пациентом, состояние ментальной сферы больного, поведение, состояние социально-бытовых функций.

В начале исследования проводился скрининговый визит, на котором определялось соответствие пациента критериям включения. Затем в случае соответствия пациента протоколу проводилось подписание информированного согласия. На этом визите также оценивались результаты электрокардиограммы, лабораторных и нейровизуализационных методов исследования. После этого оценивался неврологический статус, выполнялось базовое нейропсихологическое тестирование с целью определения исходного уровня состояния когнитивных функций.

Начиная со следующего за скрининговым визитом дня, пациенты получали Ноопепт по 10 мг 2 раза в день в течение 60 дней. В дальнейшем оценка эффективности терапии осуществлялась на 30 и 60-й дни лечения.

План проводимых мероприятий представлен в таблице.

В нашем исследовании средний срок после перенесенной травмы составил $7\pm 3,8$ года. Все 30 пациентов, вошедших в исследование, исходно имели легкие нарушения по шкале общего клинического впечатления об изменении (CIBIC Plus).

Во время скринингового визита все обследованные больные предъявляли жалобы на снижение памяти, концентрации внимания, снижение эффективности выполнения мероприятий повседневной деятельности, общую слабость, повышенную утомляемость. Кроме того, часть больных предъявляли другие жалобы: на головную боль (43,3%), трудности с планированием различных мероприятий (40%), расстройство сна (26,7%), неустойчивость настроения (23,3%).

В ходе неврологического обследования грубых нарушений выявлено не было. У 53,3% пациентов наблюдалась рассеянная симптоматика в виде изолированных микросимптомов, у 13,3% – легкие координаторные нарушения. У такого же количества наблюдаемых были выявлены двусторонние патологические кистевые рефлексы (Россолимо, Вартенберга). У всех пациентов наблюдались признаки астенического синдрома. У 53,3% наблюдались признаки вегетативно-сосудистой неустойчивости.

Результат



Проведенное в динамике исследование когнитивных функций больных показало, что по результатам шкалы MMSE достоверные различия с исходным уровнем были показаны через 30 дней после начала лечения. В частности, до начала приема препарата средний балл составил $26,5\pm 0,94$; через 1 мес от начала терапии – $27,6\pm 0,99$ балла ($p<0,01$). В то же время через 60 дней от начала терапии средний балл по данной шкале составил $27,7\pm 1,09$, что характеризовало отсутствие дальнейшего достоверного улучшения ($p>0,05$) и отображало лишь некоторую тенденцию к уменьшению когнитивных расстройств. Динамика нейропсихологических показателей по шкале MMSE представлена на рис. 1.

Интересным оказался тот факт, что в структуре шкалы MMSE наиболее значимое улучшение показателей было получено по субшкале «внимание», характеризующей в определенной мере состояние нейродинамических процессов, страдающих при ЧМТ ($p<0,01$), а также по субшкале «память» ($p<0,05$).

По шкале батареи тестов для оценки лобной дисфункции FAB достоверных различий за период наблюдения в динамике получено не было (на исходном визите – $15,9\pm 0,78$ балла, через 60 дней – $16,8\pm 0,87$, $p=0,27$). Выполнение теста рисования часов с 10-балльной оценкой на исходном визите, как правило, оценивалось в 9–10 баллов и на фоне проведенной терапии существенных изменений не претерпело.

Безусловный интерес представляют данные, полученные на основании оценки результатов пробы Шульте, выполнявшейся на всех 3 визитах. Комплексная оценочная проба с применением 5 последовательно предъявляемых пациенту таблиц наиболее полно позволяет охарактеризовать такие нейродинамические изменения, как ухудшение концентрации внимания, повышенную истощаемость психических процессов и неустойчивость внимания. Указанные изменения в определенной степени были свойственны большинству пациентов на скрининговом визите. Среднее время выполнения теста для каждого из пяти предъявлений на первом визите составило $45,5\pm 6,24$ с. Через 2 мес после начала терапии время уменьшилось до $40,2\pm 5,20$ с, что характеризовало существенное улучшение концентрации внимания ($p<0,05$). Динамика времени выполнения пробы Шульте представлена на рис. 2.

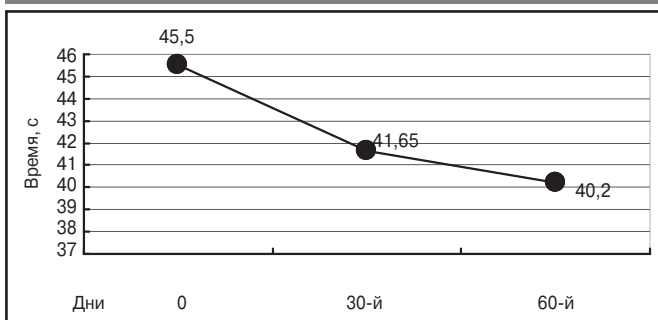
Как видно из графика на рис. 2, наиболее существенное уменьшение времени, потраченного на выполнение проб, было показано пациентами уже через 30 дней после начала терапии. Отчетливая положительная динамика также сохранялась на протяжении 2-го месяца приема препарата и характеризовалась еще более выраженным уменьшением времени выполнения теста с менее значительной стабилизацией улучшения, чем по шкале MMSE.

Другой показатель, оцениваемый с помощью пробы Шульте, – истощаемость внимания также изменялся в ходе исследования. На фоне приема препарата было отмечено достоверное уменьшение истощаемости внимания в виде сокращения разницы во времени выполнения между 1 и 5-м повторением таблиц Шульте ($p<0,02$).

Неустойчивость внимания, характеризовавшаяся колебаниями во времени выполнения отдельных таблиц в ходе всей пробы Шульте, на исходном визите отмечалась у 15 (50%) пациентов. Через 60 дней от начала лечения такие нарушения были характерны для 9 (30%) больных.

Кроме того, нами проводилась оценка непосредственного и отсроченного воспроизведения по тесту 10 слов. Средний показатель непосредственного воспроизведения составил на исходном визите $7,1\pm 1,12$, а после лечения – $7,7\pm 0,83$ ($p<0,05$). Отсроченное воспроизведение теста (после выполнения интерферирующего задания – теста рисования часов) было оце-

Рис. 2. Время выполнения пробы Шульте за период исследования.





нено в $7,1 \pm 0,86$ на исходном визите и $7,4 \pm 0,68$ слова после окончания терапии ($p > 0,05$). Таким образом, на фоне проводимой терапии достоверно улучшалось непосредственное воспроизведение в тесте 10 слов.

Анализ данных в динамике показал, что по шкале CIBIC Plus после проведенного лечения у 23 больных зарегистрировано небольшое улучшение, у 7 пациентов не было изменений.

За время периода приема препарата Ноопепт только у 1 пациента было зарегистрировано нежелательное явление – головная боль, которое было расценено как несерьезное, маловероятно связанное с приемом препарата, легкое и транзиторное.

Немаловажным в ходе исследования оказалось и то, что большинство больных отмечали частичный регресс субъективных признаков заболевания – многие из них имели тенденцию к уменьшению головной боли, выраженности головокружения, нормализации сна, т.е. к минимизации симптомов, формирующих псевдоневротический синдром.

Проведенный комплексный анализ результатов использованных в ходе исследования нейропсихологических методик и шкал показал, что применение препарата приводило к достоверному улучшению ряда когнитивных показателей уже через 30 дней после начала лечения. Особенно данное утверждение оказалось справедливо для методик, характеризующих нейродинамические процессы, в большей степени подверженные изменениям как при ЧМТ, так и при сосудистых когнитивных нарушениях. В то же время, на протяжении 2-го месяца приема исследуемого препарата улучшение в большинстве когнитивных сфер не было столь явным, хотя и характеризовалось сохранением тенденции к нормализации. В целом, разумно полагать, что данное явление обусловлено наличием некоторого феномена «насыщения», что, однако, не является поводом к сокращению рекомендованных сроков лечения. С учетом отсутствия значимых нежелательных явлений целесообразно проведение более длительных исследований для верификации оптимальных сроков терапии.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало достаточную клиническую эффективность препарата Ноопепт, а его прием характеризовался хорошей переносимостью. Лекарственное средство может быть рекомендовано для применения у пациентов, перенесших сотрясение или ушиб головного мозга легкой степени с наличием когнитивных нарушений в резидуальном периоде.

Литература

1. Аведисова АС, Ястребов ДВ. Сравнительная эффективность Ноопепта и пирацетама при терапии астенических расстройств и нарушений органического генеза. РМЖ. 2007; 15 (5): 1–5.
2. Баранцевич ЕР, Посохина ОВ, Стурова ЮВ. Эффективность препарата ноопепт при дисциркуляторной энцефалопатии. Журн. неврол. и психиатр. 2009; 5: 62–4.
3. Бочкарев ВК, Телишова ЕС, Сюняков СА и др. Клинико-электроэнцефалографическая характеристика действия ноопепта у больных с легкими когнитивными расстройствами посттравматического и сосудистого генеза. Журн. неврол. и психиатр. 2008; 108 (11): 47–54.

4. Гаврилова СИ, Кольхалов ИВ, Федорова ЯБ и др. Опыт клинического применения Ноопепта в лечении синдрома мягкого когнитивного снижения. Современная терапия психических расстройств. 2008; 1: 27–32.
5. Емелин АЮ. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни (патогенез, клиника, дифференциальная диагностика). Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. СПб, 2010.
6. Еценко НД. Биохимия психических и нервных болезней. СПб: Изд-во СПбГУ, 2004.
7. Лобзин ВЮ, Одинак ММ, Емелин АЮ. Сосудистая деменция. Вестн. РВМА, 2004; 11 (1): 120–4.
8. Незнамов ГГ, Телишова ЕС. Результаты сравнительного изучения ноопепта и пирацетама при лечении больных с легкими когнитивными нарушениями при органических заболеваниях головного мозга сосудистого и травматического генеза. Журн. неврол. и психиатр. 2008; 108 (3): 33–42.
9. Незнамов ГГ, Телишова ЕС, Сюняков СА и др. Новый пептидный препарат «Ноопепт» у больных с психоорганическими расстройствами. Справочник поликлинического врача. 2007; 2: 86–8.
10. Одинак ММ, Емелин АЮ, Лобзин ВЮ. Нарушение когнитивных функций при цереброваскулярной патологии. СПб: ВМедА, 2006.
11. Одинак ММ, Корнилов НВ, Гришанин АИ и др. Невропатология контузионно-коммоционных повреждений мирного и военного времени. СПб: МОРСАР АВ, 2000.
12. Орехова ГГ. Роль организационных технологий в оказании медицинской помощи больным с последствиями черепно-мозговой травмы. Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. М, 2008.
13. Островская РУ, Гудашева ТА, Воронина ТА, Середенин СБ. Оригинальный ноотропный и нейропротективный дипептид ноопепт (ТВС-111). Эксперим. и клин. фармакол. 2002; 65 (5): 66–72.
14. Островская РУ, Гудашева ТА, Цапгина АП и др. Ноопепт стимулирует экспрессию NGF и BDNF в гиппокампе крысы. Бюл. экспериментал. биологии и медицины. 2008; 146 (9): 310–3.
15. Сквирицова ВИ, Нарциссов ЯР, Бодыхов МК и др. Оксидантный стресс и кислородный статус при ишемическом инсульте. Журн. неврол. и психиатр. 2007; 1: 30–6.
16. Федин АИ. Оксидантный стресс и применение антиоксидантов в неврологии. Атмосфера: Нервные болезни. 2002; 1: 15–8.
17. Яхно НН, Дамулин ИВ, Антоненко ЛМ. Ноопепт в лечении дисциркуляторной энцефалопатии с умеренными когнитивными нарушениями. Лечащий врач. 2009; 5: 2–6.
18. Johnson VE, Stewart W, Grabam DL. neprilysin polymorphism and amyloid- β plaques after traumatic brain injury. J Neurotrauma 2009; 26 (8): 1197–202.
19. Maas AIR, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. Lancet Neurol 2008; 7 (8): 728–41.
20. Rutland-Brown W, Langlois JA, Thomas KE et al. Incidence of traumatic brain injury in the United States. J Head Trauma Rehabil 2006; 21 (6): 544–48.
21. Seshadri S, Wolf PA, Beiser AS. Association of plasma homocysteine levels with subclinical brain injury: cerebral volumes, white matter hyperintensity and silent brain infarcts on volumetric MRI in the Framingham offspring study. Arch Neurol 2008; 65 (5): 642–9.
22. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M et al. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. Acta Neurochir 2006; 148: 255–68.



НООПЕПТ®

ТАБЛЕТКА ДЛЯ ПАМЯТИ

www.noopept.ru

НООПЕПТ® ноотропный препарат нового поколения, имеет уникальную пептидную природу – в его составе содержатся аминокислоты, защищающие нейроны коры головного мозга от старения и повреждающих воздействий.

ОТПУСКАЕТСЯ БЕЗ РЕЦЕПТА ВРАЧА

- Восстанавливает память, повышает концентрацию внимания;
- Улучшает когнитивные (познавательные) функции, способность к обучению;
- Повышает устойчивость мозга к повреждающим факторам;
- Оказывает вегетонормализующее действие (способствует уменьшению головных болей, головокружений, метеозависимости при вегетососудистых расстройствах);
- Уменьшает тревожность, раздражительность, способствует улучшению сна.



Ноотропное средство
НООПЕПТ®
10мг

50 таблеток
Для приема внутрь

НООПЕПТ®

инновационный ноотропный препарат

УЛУЧШАЕТ ПАМЯТЬ И РАБОТУ МОЗГА



ЗАО «ЛЕККО»
119019, г. Москва, ул. Ленивка дом 3 стр. 11
(495) 781-10-94