



УДК 616.831-005.1:616.89-008.6-085.225

МОНОТЕРАПИЯ ЛЕГКИХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА

Ф.И. Девликамова¹, С.К. Перминова^{1,2}.

¹ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия», ²Республиканская клиническая больница № 2 МЗ РТ, г. Казань

Девликамова Фарида Ильдусовна – e-mail: fdevlikamova@mail.ru

Обследовано 57 пациентов в возрасте 51–76 лет с сосудистыми заболеваниями головного мозга и легкими когнитивными нарушениями. Оценены неврологический статус, нейропсихологические тесты, гемодинамика сосудов головного мозга. Установлена высокая эффективность препарата EGb 761 в дозе 120 мг в день в таблетированной форме в течение 60 дней. После завершения курса лечения 50–65% пациентов имели положительную динамику при проведении нейропсихологического обследования и по данным инструментальных методов обследования.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, лечение, EGb 761, сосудистые заболевания головного мозга.

57 patients at the age of 51–76 years with vascular diseases of brain and mild cognitive disorders were examined. Neurological status, neuropsychological tests, hemodynamics of vasculars were estimated. High efficiency of the preparation EGb 761 in dose 120 mg a day in tablets during 60 days was detected. After finishing of the treatment 50–65% of patients had positive dynamics that was proved by neuropsychological examination and instrumental methods.

Key words: cognitive disorders, treatment, EGb 7, vascular diseases of brain.

Сосудистые заболевания головного мозга из-за высокой распространенности и тяжелых последствий для здоровья населения представляют важнейшую медицинскую и социальную проблему [1]. В структуре обращаемости пациентов с болезнями системы кровообращения доля хронических форм сосудистой патологии составляет 25,1% [2] и включает в себя начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ), дисциркуляторную энцефалопатию I, II, III ст. [3], гипертоническую энцефалопатию.

В последнее время значительно возрос интерес неврологов, психиатров и врачей других специальностей к проблеме умеренных нарушений когнитивных функций при неврологических заболеваниях [4], так как на этих начальных стадиях когнитивных расстройств могут быть наиболее эффективными терапевтические мероприятия [5]. Ассоциативные зоны коры головного мозга, участвующие в когнитивной деятельности, существенно превышают по площади первичные корковые поля. Поэтому большинство заболеваний, поражающих головной мозг, сопровождаются когнитивными нарушениями. Скрининговые нейропсихологические шкалы позволяют выявить когнитивные нарушения, оценить их качественные характеристики и следить за динамикой расстройств на фоне проводимой терапии [6]. Включение скрининговых нейропсихологических шкал в стандарт неврологического обследования способствует использованию особенностей когнитивных расстройств в синдромальной, топической и нозологической диагностике заболеваний нервной системы.

Под когнитивными функциями в современной неврологии принято понимать наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется рациональное познание мира. К ним относятся память, внимание, восприятие (гнозис), двигательные навыки (праксис), речь и аналитические способности (исполнительные функции) [7]. Наиболее тяжелыми когнитивными расстройствами являются нарушения памяти, которые вызывают дезадаптацию пациента в повседневной жизни. Следует отметить, что здоровые лица характеризуются весьма существенными различиями по индивидуальной когнитивной одаренности, поэтому единой «нормы» в отношении когнитивных показателей не существует. О нарушении когнитивных функций судят в тех случаях, когда в результате приобретенного заболевания головного мозга происходит снижение когнитивных показателей по сравнению с исходным более высоким уровнем. Отечественными неврологами предложен термин легкие когнитивные нарушения [8], более выраженными являются умеренные когнитивные нарушения, что является эквивалентом английского термина «mild cognitive impairment, MCI» [9]. В МКБ X как самостоятельная диагностическая позиция рассматривается легкое когнитивное расстройство (F 06.7), характеризующееся снижением памяти, трудностью обучения, сниженной способностью концентрирования на выполнении какой-либо задачи на длительное время. Важное значение для коррекции легких когнитивных нарушений имеют ранняя диагностика: применяется Краткая шкала оценки психического статуса (англ. – Mini Mental State Examination, MMSE) [10] и лечение нейропротективными и вазоактивными препаратами, которые могли бы приостановить или замедлить прогрессирование патологического процесса.

При легких когнитивных нарушениях сосудистой этиологии с патогенетической целью применяются препараты, оптимизирующие церебральную микроциркуляцию [11]. Одним из средств, обеспечивающих ангиопротективное действие, является препарат EGb 761 (Танакан), способность которого модифицировать течение заболевания требует дополнительного изучения [12]. Активным веществом является гинкго двулопастного экстракт сухой стандартизированный (EGb 761): 21% гетерозидов и 6% гинкголидов – билобалидов (*Ginkgo biloba*, семейство *Ginkgoaceae*) – 40 мг. Фармакологическое действие EGb 761 заключается в следующем: антиишемический эффект – повышает кровоток в зоне ишемии, улучшает реологию крови, усиливает клеточный метаболизм; антиоксидантный эффект – улавливает и нейтрализует свободнорадикальные молекулы, снижает синтез свободных радикалов, активирует собственную антиоксидантную систему организма, защищает клеточные мембраны и ДНК от повреждения; нейропротективный эффект – повышает активность интактных нейронов, активирует «дремлющие» нейроны и синапсы, способствует образованию новых синаптических связей, стимулирует нейрогенез, улучшает обмен нейромедиаторов. Гинкголиды, входящие в состав EGb761, ингибируют фактор активации тромбоцитов, уменьшая их агрегацию, а также агрегацию эритроцитов, что улучшает реологические свойства крови [13], способствуют увеличению кровотока в микроциркуляторном русле. Эти эффекты уменьшают гипоперфузию в зоне ишемии, особенно на уровне глубоких структур мозга, наиболее уязвимых при сосудистой мозговой недостаточности. Возникновение гипоперфузии в глубоких отделах белого вещества головного мозга и базальных ганглиев с формированием синдрома «разобщения» лобных долей и подкорковых образований, деафферентации лобной коры приводят к вторичной дисфункции, основными когнитивными симптомами которой являются брадифрения, дизрегуляторные нарушения памяти, психомоторные дисфункции, депрессия. Препараты, содержащие EGb 761, стимулируют нейрональную пластичность, активируют процессы функциональной и структурной компенсации на разных уровнях ЦНС, что позволяет ускорить процессы восстановления поведенческого и неврологического дефицита [14], улучшает функциональную реструктуризацию здоровых участков мозга [15], стимулирует нейрогенез (модулирует пролиферацию и дифференциацию нейронов) [16].

Следует отметить, что по данным ретроспективного исследования [17, 18] пожилые люди в возрасте старше 75 лет, длительное время применяющие EGb 761, характеризуются достоверно меньшим риском развития деменции, чем те, кто принимает другие сосудистые препараты или не лечатся вовсе. К настоящему времени накоплен достаточный опыт применения EGb 761 как при нарушении церебрального, так и периферического кровообращения [19].

Цель исследования – оценка эффективности препарата EGb 761 у пациентов с легкими когнитивными расстройствами сосудистого генеза.

Материалы и методы

Обследовано 57 пациентов (12 мужчин и 45 женщин) с сосудистыми заболеваниями головного мозга, имеющими легкие когнитивные нарушения. Критериями включения в исследование были: отсутствие деменции, возраст не старше

76 лет, монотерапия, исключая необходимость применения препаратов по поводу сопутствующих заболеваний. Возраст пациентов составлял от 51 до 76 лет (средний возраст $62,97 \pm 7,23$ года).

У всех пациентов оценивался неврологический статус. Для изучения когнитивной сферы анализировали нейропсихологический статус по шкале MMSE; при выявлении легких когнитивных нарушений проводилась оценка высших психических функций и эмоционально-личностной сферы [20]. Использовали психологические тесты: тест САН («Самочувствие», «Активность», «Настроение») для оценки функционального состояния человека; тест Холмса и Рея с целью определения стрессоустойчивости и социальной адаптации. Дополнительные методы исследования (транскраниальная доплерография, эхоэнцефалография, цветное дуплексное сканирование) подтвердили наличие сосудистой патологии головного мозга.

Все пациенты получали препарат EGb 761 в дозе 40 мг три раза в день (120 мг/сут.) в течение 60 дней. За время лечения пациенты не предъявляли дополнительных жалоб, не было отмечено ухудшения общего самочувствия.

Статистическая обработка проводилась посредством SPSS 11.5 for Windows, корреляционного анализа, оценивался коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты исследования. В результате неврологического обследования у пациентов была выявлена следующая симптоматика: у 39 пациентов (68,4%) пирамидная симптоматика в виде повышения мышечного тонуса, гиперрефлексии, положительных аксиальных знаков; у 31 пациента (54,0%) вестибулоатактический синдром; у 24 пациентов (42,1%) кохлеовестибулярная симптоматика – нистагм, вестибулярная атаксия, в 12,3% случаев (7 пациентов) – экстрапиримидный синдром. После проведенной монотерапии отмечена положительная динамика: вестибулоатактический синдром – до лечения 54,0%, после лечения 36,8% ($r=0,699$, $p=0,0001$); кохлеовестибулярная симптоматика – до лечения 42,1%, после лечения – 29,8% ($r=0,687$, $p=0,0001$).

Во время лечения EGb 761 в течение 60 дней у пациентов отмечена существенная положительная динамика при оценке нейропсихологического статуса. Данные о нейропсихологическом статусе до и после терапии препаратом EGb 761 представлены в таблице 1.

Достоверно значимые изменения были выявлены при исследовании следующих функций: внимания [21], памяти, соматосенсорного гнозиса, менее выражены при исследовании эмоциональной сферы, интеллекта, зрительного и зрительно-пространственного гнозиса, а также слухового гнозиса и слухомоторных координаций.

Всем пациентам проводилось обследование с помощью психологических тестов. Данные психологических тестов представлены в таблице 2.

Результаты теста САН выявили, что исходно преобладал средний уровень самочувствия, активности и настроения (73,7–77,2%); после лечения функциональное состояние оценивалось преимущественно высоким уровнем.

В тесте Холмса и Рея отмечена высокая степень стрессовой нагрузки в 24,5% случаев и средняя степень в 33,3%, после проведенного лечения значительная положительная динамика – снизилось число пациентов со средним уровнем стрессовой нагрузки до 24,6%, с высоким до 3,5%.

ТАБЛИЦА 1.

Динамика исследования высших корковых функций у пациентов с легкими когнитивными нарушениями до и после лечения

Функции	Количество пациентов, имеющих патологию (в%)		r	p
	Обследование			
	(до лечения)	(после лечения)		
Внимание				
- избирательность (тест)	89,5	35,1	0,252	0,058
- концентрация (тест)	89,5	36,8	0,262	0,049 ***
Зрительный и зрительно-пространственный гнозис				
- узнавание лиц (знакомые портреты)	24,6	7,0	0,481	0,000*
- зрительно-пространственный гнозис (проба рук)	68,4	24,6	0,388	0,003**
Соматосенсорный гнозис				
- проба Форстера	80,7	17,5	0,109	0,421
- проба на тактильный гнозис (определение пр.)	47,4	5,3	0,248	0,062
Слуховой гнозис и слухомоторные координации				
- локализация звука в пространстве	49,1	10,5	0,235	0,079
- пробы на оценку ритма	63,2	14,0	0,309	0,020***
Динамический праксис				
- проба «кулак-ребро-ладонь»	43,9	10,5	0,388	0,003**
- проба выбора	49,1	14,0	0,209	0,118
Речь				
- отраженная речь	57,9	26,3	0,510	0,000*
Память				
- проба «тройки»	84,2	47,4	0,411	0,002**
- запоминание рядов цифр	84,2	35,1	0,318	0,016***
Интеллект				
- решение логических задач	71,9	33,3	0,442	0,001*
Эмоциональная сфера				
- запоминание «эмоциональных слов»	75,4	17,5	0,263	0,048***
- реакция на неудачу	56,1	21,1	0,456	0,000*

Примечание: при межгрупповом сравнении * – $p < 0,001$ ** – $p < 0,01$ *** – $p < 0,05$.

Дополнительные методы обследования, проводимые до и после лечения EGb 761, выявили положительные результаты в динамике, заключающиеся в улучшении кровообращения – уменьшении ангиоспазма, затруднения венозного оттока и уменьшение признаков внутричерепной гипертензии.

При проведении транскраниальной доплерографии с помощью аппарата Acuson зарегистрировано существенное уменьшение ангиоспазма (с 82,5 до 33,3%), уменьшение затрудненного венозного оттока (с 70,2 до 29,8%). Проведение эхоэнцефалографии (Samsung) показало снижение умеренных признаков внутричерепной гипертензии с 66,6 до 29,7%, а в 19,3% случаев исчезновение внутричерепной гипертензии.

ТАБЛИЦА 2.

Некоторые аспекты психологического статуса у пациентов с легкими когнитивными нарушениями до и после лечения

Тесты	Количество пациентов (%)		r	p
	до лечения	после лечения		
Тест САН				
самочувствие			0,373	0,004**
высокая оценка	19,3	56,1		
средняя	77,2	42,1		
низкая	3,5	1,8		
активность			0,420	0,001*
высокая оценка	21,1	61,4		
средняя	75,4	35,1		
низкая	3,5	3,5		
настроение			0,432	0,001*
высокая оценка	24,6	66,7		
средняя	73,7	33,3		
низкая	1,8	0,0		
Тест Холмса и Рея (стресс. нагрузки)			0,639	0,000*
средний уровень (150–300 баллов)	33,3	24,6		
высокий (более 300)	24,5	3,5		
отсутствие степени стрессовой нагрузки	42,1	71,9		

Примечание: при межгрупповом сравнении * – $p < 0,001$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,05$.

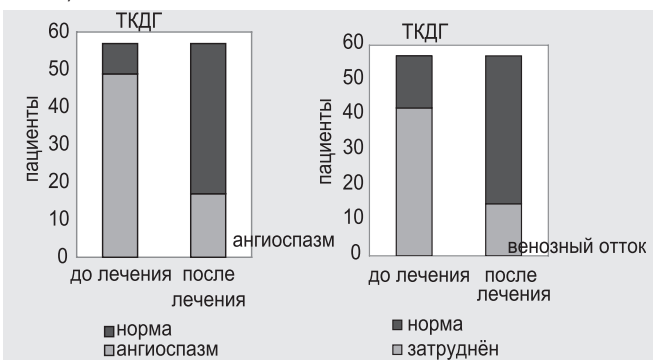


РИС. 1. Транскраниальная доплерография (ТКДГ). Динамика ангиоспазма $r=0,228$, $p=0,088$, затруднения венозного оттока $r=0,341$, $p=0,009$ до и после лечения.

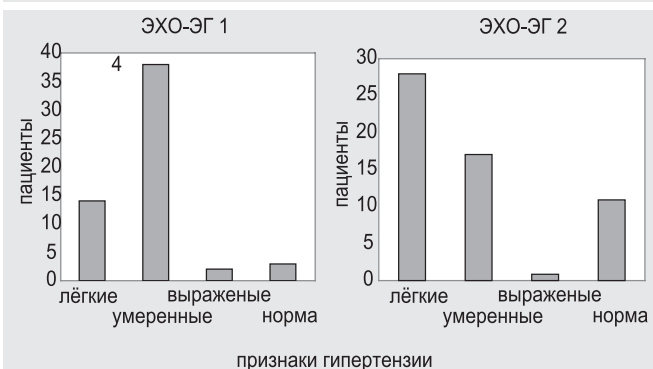


РИС. 2. Эхоэнцефалография до лечения (ЭХО-ЭГ1) и после лечения (ЭХО-ЭГ2), $r=0,174$, $p=0,195$.

Цветное дуплексное сканирование сонных артерий, позвоночных артерий (Acuson) до и после лечения выявило стенозирующие процессы сонных артерий в 36,8% случаях; макроангиопатию у 61,4% пациентов.

Обсуждение. При проведении курса лечения препаратом EGb 761, применявшимся при легких когнитивных нарушениях сосудистого генеза, выявленные нарушения в неврологическом и нейропсихологическом исследовании взаимосвязаны – при выявлении некоторых неврологических синдромов отмечается патология определенных высших корковых функций. Доказательством можно представить наличие нарушения внимания в виде снижения устойчивости и концентрации, нарушение памяти, что позволяет получить информацию об общем снижении мнестических процессов, изменении соматосенсорного гнозиса (возможное наличие нарушения координации движения может привести к дефектам локализации) при имеющихся вестибулоатактических, пирамидных и кохлеовестибулярных расстройствах, в условиях эмоциональной лабильности, а невозможность совмещения нескольких систем связей – это проявление интеллектуальных нарушений. Данные проявления подтверждены инструментальными методами обследования в виде ангиоспазма, стенозирующими процессами и признаками макроангиопатии, психологическими тестами: средним уровнем функционального состояния и наличием стрессовой нагрузки. Положительная динамика после проведенного лечения выявлена в неврологическом статусе – уменьшение вестибулоатактической и кохлеовестибулярной симптоматики, а также при исследовании таких функций, как внимание, память, соматосенсорный гнозис, эмоциональная сфера и интеллект при благоприятном функциональном состоянии пациентов и уменьшении стрессовой нагрузки.

Заключение. В результате проведенного исследования можно заключить, что в результате применения препаратов EGb 761 отмечены значительные положительные изменения в нейропсихологическом статусе, преимущественно во внимании, памяти, соматосенсорном гнозисе. Пациенты хорошо перенесли монотерапию EGb 761, побочные эффекты отсутствовали.

Отмечены положительные изменения при проведении инструментальных методов обследования – улучшение кровообращения в сосудах головного мозга. Данный препарат можно предлагать как один из основных препаратов выбора при лечении легких когнитивных нарушений сосудистого генеза.

МД

ЛИТЕРАТУРА

- Кузнецова С.М., Глазковская И.И. Применение танакана для нейрофармакологической реабилитации больных перенесших инсульт. Материалы научно-практического симпозиума «Танакан». Тезисы докладов. Киев. 1997. С. 7-8.
- Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. М.: Медпресс-информ, 2006. Сс. 7, 88, 55.
- Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронов Н.Н. Хронические сосудистые заболевания головного мозга. GEOTAP-Медиа, 2006. С. 9.
- Захаров В.В. Когнитивные нарушения в неврологической клинике. Фарматека. 2006. № 7. С. 37.
- Auchus E., Chen C. Vascular MCI: exploratory experience with definition and course In: 2nd Congress of the International Society for Vascular Behavioural and Cognitive Disorders (Vas – Cog). Abstract book. Florence. 2005. P. 26.

6. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М. 2003. 150 с.
7. Lezak M.D. Neuropsychology assessment. N.Y. University Press. 1983. 768 p.
8. Дамулин И.В. Сосудистые легкие когнитивные нарушения. Психиатрия и психофармакология. 2005. Т. 5. С. 38-41.
9. Захаров В.В. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте: диагностика и лечение. Русский медицинский журнал. 2004. № 10. С. 573-576.
10. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R., Mini-Mental State: a practical guide for grading the mental state of patients for the clinical. J Psych Res. 1975. № 12. 189 p.
11. Захаров В.В. Медикаментозная терапия деменции. Клиническая фармакология и терапия. 1994. Т. 3. № 4. С. 69-75.
12. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Применение танакана при нарушении мозгового и периферического кровообращения. Русский медицинский журнал. 2001. Т. 9. № 15. С. 9.
13. Захаров В.В. Применение танакана в нейрогериатрической практике. Неврологический журнал. 1997. Т. 5. С. 42-49.
14. Ez – Zaher L., Lacour M. Effects of post – operative treatment with an extract of Ginkgo biloba (EGb 761) on vestibular compensation in the cat. Vestibular compensation: facts, Theories and Clinical Perspectives. P. 209-223. Elsevier. Paris. 1989.
15. Brailowski S., Montiel T. Ginkgo biloba extract (EGb 761), hemiplegia and aging, Advances in Ginkgo biloba Extract research. Vol. 5. Effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on Neuronal Plasticity. P. 75-84. Elsevier. Paris. 1996.
16. Bertoni – Freddari C., Fattoretti P., Caselli U. et al. Chronic administration of EGb 761 modulates synaptic and mitochondrial plasticity in adult vitamin E – deficient rats. Cell – mol – Biol – (Noisi – le – grand). 2002. 48 (6). P. 709 –715.
17. Andrieux S., Amouyal K., Renishw et al. consumption of vasodilators and Ginkgo biloba (Egb 761) in a population of 7598 woman over the age of 75 years// Research and practice in Alzheimer s disease. Vol. 5. P. 57-68.
18. Kanowski S. Prof of efficacy of the Ginkgo biloba special extract (EGb 761) in outpatients suffering from primary degenerative dementia of the Alzheimer type and multi – infarct dementia.//Adv in Ginkgo Biloba Extract Res. 1994. V. 4. P. 119-131.
19. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В., Елкин М.Н., Ерохина Л.Г., Стаховская Л.В., Чекнева Н.С., Сулина З.А., Тимербаева С.Л., Федин П.А., Бодарева Э.А., Скоромец А.А., Сорокоумов В.А., Ивашкин В.Т., Григорьев Ю.В., Первозванский Б.Е. Применение танакана при начальных стадиях сосудистой мозговой недостаточности: результаты открытого мультицентрового исследования. Неврологический журнал. 1998. Т. 3. С. 18-22.
20. Хомская Е.Д. Нейропсихология. 4 –е издание. СПб.: Питер, 2006. С. 446-466.
21. Смирнов А.Г., Гладышева А.Г. Практикум по общей психологии/. Москва. Изд – во Института психотерапии, 2001. С. 56. С. 58.