

© Н.С. САПРОНОВ, Ю.О. ФЕДОТОВА, О.О. МАСАЛОВА,
Н.А. ЛОСЕВ; 2007

НИИ экспериментальной медицины РАМН,
лаборатория нейрофармакологии;
акад. Павлова ул., 12, Санкт-Петербург, 197376, Россия

Резюме

Целью настоящего исследования являлось клиническое изучение эффективности применения комбинированной терапии реминилом и овестином в низких дозах для коррекции когнитивных расстройств у женщин, перенесших экстирпацию матки с придатками. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о выраженной эффективности применения сочетанного введения реминила с овестином в низких дозах для коррекции когнитивных расстройств по сравнению с использованием стандартной гормонотерапии у женщин с гипозестрогенным синдромом, что подтверждается достоверным снижением выраженности мнестико-интеллектуальных расстройств по BCRS-, CCSE- и MMSE-методикам.

Поддержано грантом РГНФ
№ 06-06-00551а.

Сапронов Н.С., Федотова Ю.О.,
Масалова О.О., Лосев Н.А.
Комбинированное применение
реминила с овестином
для коррекции когнитивных
расстройств у женщин
с гипозестрогенным синдромом. // *Психофармакол. биол. наркол.*
2007. Т. 7, № 3–4. С. 2190–2194

PPBN ID: ppbn.v7i3.32

Ключевые слова

гипозестрогенный синдром;
галантамин; эстрогены; менопауза;
когнитивные расстройства;
гормонотерапия

КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РЕМИНИЛА С ОВЕСТИНОМ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ЖЕНЩИН С ГИПОЭСТРОГЕННЫМ СИНДРОМОМ

ВВЕДЕНИЕ

Менопауза характеризуется изменениями эндокринного равновесия в организме, значимо влияющими на здоровье, качество жизни и общий жизненный прогноз женщины. Эти изменения могут быть более существенными и даже принимать фатальный характер при «вынужденной», искусственной (хирургической) менопаузе [7].

В настоящее время известно, что для коррекции обмена веществ, при возникающих гормональных сдвигах в гипоталамико-гипофизарно-овариальной системе у женщин, как правило, назначают стандартную заместительную гормонотерапию [6, 14].

Показания к заместительной гормонотерапии распространяются на всю симптоматику климактерического синдрома и сопутствующий ему комплекс метаболических расстройств, однако ни один из используемых вариантов гормонотерапии не может воспроизвести утраченный естественный гормональный статус, особенно индивидуальный циркадный ритм [1]. Кроме того, заместительная гормонотерапия не может всесторонне имитировать всю совокупность индивидуального адекватного гормонального фона [1, 5]. При этом, положительный результат данной терапии нередко сопровождается рядом побочных явлений, весьма губительных для отдельных пациенток. Так, длительное применение эстрогенсодержащих препаратов в качестве заместительной терапии в большинстве случаев приводит к резким нарушениям в сердечно-сосудистой и гепатобилиарной системах, а также к появлению новообразований [6, 14]. Следует отметить, что в эти схемы лечения не входит оптимальная нормализация мнестических процессов пациента, а сведения о какой-либо фармакологической коррекции нарушений высших функций мозга при патологическом функционировании гипоталамико-гипофизарно-овариальной системы, кроме заместительной гормональной терапии, отсутствуют. Проведенные

в отделе нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ГУ НИИ экспериментальной медицины РАМН многолетние фундаментальные исследования, направленные на разработку новых подходов фармакокоррекции когнитивных расстройств при дефиците эстрогенов в эксперименте, показали, что использование различных нейротропных препаратов или их комбинаций с эстрогенами в минимальных дозах приводит к выраженному улучшению или полной нормализации процессов высшей нервной деятельности мозга по сравнению со стандартной гормонотерапией [3, 4, 8]. Так, было установлено, что сочетанное введение галантамина (ингибитора ацетилхолинэстеразы) и 17 β -эстрадиола в низких дозах оказывало антиамнестический эффект у овариоэктомированных самок среднего возраста в условиях скополаминовой амнезии [2].

Результаты выполненных экспериментов свидетельствуют о том, что введение только одного гормонального агента а качестве заместительной терапии овариоэктомированным крысам среднего возраста недостаточно для полноценного восстановления мнестических процессов, что, в свою очередь, указывает на отсутствие восстановления оптимального уровня активности центральных холинорецепторов для адекватного восприятия и оценки поступающей информации из внешнего мира под влиянием одного 17 β -эстрадиола. Лечение одним галантамином также не дает необходимого результата. В связи с этим, только многократное введение галантамина в комбинации с 17 β -эстрадиолом оказывает полное антиамнестическое действие у самок крыс при экспериментальном дефиците эстрогенов.

Положительные результаты предложенного в эксперименте способа лечения мнестических расстройств при недостатке эстрогенов в организме самок крыс послужили основанием для проведения клинического исследования у женщин с гипоестрогенным синдромом.

Целью настоящего исследования являлось клиническое изучение эффективности применения комбинированной терапии реминилом (галантамин) и овестинотом (эстрадиол) в низких дозах для коррекции когнитивных расстройств у женщин, перенесших экстирпацию матки с придатками.

МЕТОДИКА

Проведенное клиничко-фармакологическое исследование выполнялось по специально разработанным стандартизированным протоколам, соответствующим современным требованиям и принципам GCP (качественной клинической практики), принятым в Российской Федерации (Правила проведения, 1998).

Основными критериями для включения пациентов в исследование являлись: отсутствие приема лекарственных средств, обладающих психотропной активностью на протяжении не менее недели до начала испытаний; информированное согласие пациентов на участие в испытаниях; отсутствие декомпенсации соматических заболеваний, признаков хронического алкоголизма, лекарственной и наркотической зависимости.

Выборку пациентов составляли 30 женщин в возрасте от 40 до 55 лет, перенесших тотальную экстирпацию матки с придатками не позднее, чем за 3 недели до начала использования комбинированной терапии. При гинекологическом осмотре у пациентов до начала какой-либо терапии регистрировались сухость во влагалище, псевдовагиниты и недержание мочи. При первичном нейропсихологическом осмотре у этих же пациентов имелись жалобы на быструю утомляемость, тревожность, нарушение сна, нарушения памяти, невозможность сосредоточиться и «плохую сообразительность». Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я — контрольная, получавшая стандартную заместительную гормонотерапию овестинотом и 2-я — опытная, получавшая комбинированную терапию реминилом (Янссен Фармацевтика) и овестинотом (Органон). Комбинированную терапию проводили следующим образом — через 7 дней после введения овестина в стандартной дозе в виде вагинальных свечей (по 1 свече 1 раз в день, т. е. около 8,0 мг/кг массы тела) пациентам дополнительно вводили реминил перорально в дозе 5,0 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней, при этом снижая количество овестина до 1 свечи 1 раз в 3 дня.

Тестирование когнитивных функций мозга осуществлялось перед началом лечения, через 7 дней ежедневного введения овестина и через 14 дней после сочетанного введения овестина (1 раз в 3 дня) с ежедневным введением реминила. Были использованы следующие методики: мини-тест оценки психического состояния (MMSE), состоящий из нейропсихологических тестов, оценивающих в баллах когнитивные функции — внимание, запоминание, гнозис, речь, праксис и счет [12]; короткая шкала познания (BCRS), позволяющая оценить выраженность отдельных компонентов когнитивных нарушений [9]; шкала скрининга когнитивных способностей (CCSE), состоящая из тестов, оценивающих ориентировку, память, счет, способность делать умозаключения и группировать предметы; компьютеризованная методика оценки психофизиологического состояния [11]. С помощью последней методики оценивались такие психофи-

зиологические показатели как время простой двигательной реакции на световой сигнал (с); распределение внимания (с); объем внимания (с); устойчивость внимания (с); реакция выбора на световой сигнал (с); доля ошибок в реакции выбора (%); объем кратковременной зрительной памяти (баллы); реакция на движущийся объект (усл. ед.); доля точных попаданий в тесте реакции на движущийся объект (%); интегральный показатель качества операторской деятельности (усл. ед.).

Все полученные данные статистически проанализированы: сравнение выборок проводилось по критерию Манна—Уитни, наблюдений до и после лечения — по критерию Вилкоксона, различия в группах по критерию Фишера (двухфакторный анализ) с использованием пакета прикладных программ SPSS 9.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты проведенного исследования, эффективность применения сочетанного введения реминила с овестином в низких дозах подтверждается достоверным снижением выраженности мнестико-интеллектуальных расстройств по BCRS, CCSE и MMSE по сравнению со стандартной гормонотерапией (табл. 1).

При детальном анализе влияния комбинированной терапии на отдельные компоненты когнитивных расстройств по BCRS установлено, что она оказывает более выраженное действие на показатели внимания, способности к счету и долговременной памяти по сравнению с другими тестируемыми показателями.

Наличие позитивного влияния реминила, введенного совместно с овестином, на когнитивные функции по сравнению со стандартной гормонотерапией выяв-

лено также по результатам психофизиологического исследования. Так, у пациентов отмечалось достоверное увеличение скорости выполнения простой и сложной зрительно-моторных реакций, объема и устойчивости внимания. Кроме того, имелась тенденция к улучшению распределения внимания, кратковременной зрительной памяти, психофизиологических параметров, отражающих повышение верности принятия решения в реакции выбора (являющейся сложным интегративным показателем, отражающим идеаторный компонент операторской деятельности).

Наряду с этим, у всех пациентов, получавших комбинированную терапию, улучшилось общее самочувствие, исчезла тревожность и вегетососудистые нарушения, нормализовался сон и уменьшился дискомфорт во влагалище. С помощью приема одного овестина в течение 21 дня таких результатов достигнуть не удавалось.

Результаты клинического изучения эффективности применения комбинированной терапии реминилом и овестином в низких дозах для коррекции когнитивных расстройств у женщин, перенесших экстирпацию матки с придатками, подтверждают данные экспериментальных исследований, полученных на овариоэктомированных самках крыс. Анализ когнитивных исследований свидетельствует о более позитивном влиянии комбинированной терапии у женщин с гипоестрогенным синдромом, чем применение стандартной заместительной гормонотерапии. При этом, наиболее отчетливые изменения отмечаются по показателям внимания и параметрам, характеризующим эффективность выполнения отдельных тестов. Психофизиологические данные подтверждают наличие у комбинированной терапии стимулирующего компонента, о чем свидетельствует ускорение под ее влиянием простых двигательных моторных реакций. Отсутствие в действии комбинированной терапии негативного влияния на показатели психофизиологического состояния также указывает на ее хорошую переносимость и отсутствие у нее «поведенческой токсичности».

Таблица 1

Интегральные показатели интеллекта у пациенток, перенесших экстирпацию матки с придатками, при сочетанном введении нейромедина и овестина

Показатель	До лечения	7-й день терапии	28-й день терапии
Шкала деменции Матиса	129,3 ± 6,1	130, 7 ± 4,3	142, 5 ± 4,2*
Батарея лобных тестов	13,8 ± 1,6	14,1 ± 1,2	19,8 ± 1,2*

Примечание: * — различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с фоновыми значениями (значения показателей до начала лечения).

Таблица 2

Показатели мнестических функций у пациенток, перенесших экстирпацию матки с придатками, при сочетанном введении нейромедина и овестина

Показатель	До лечения	7-й день терапии	28-й день терапии
Память (шкала деменции Матиса)	22,3 ± 1,2	23,1 ± 1,3	29,5 ± 1,2*
Внимание (шкала деменции Матиса)	39,3 ± 1,5	40, 7 ± 2,3	46, 1 ± 1,2*
Конструктивный праксис (шкала деменции Матиса)	5,3 ± 0,2	6,0 ± 0,3	7, 5 ± 0,2*
Непосредственное воспроизведение слов	4,8 ± 0,6	4,4 ± 0,4	3,2 ± 0,2*
Отсроченное воспроизведение слов	5,4 ± 0,6	5,1 ± 0,2	3,8 ± 0,2*
Узнавание слов	3,8 ± 0,6	3,2 ± 0,2	2,4 ± 0,2*
Повторение цифр вперед	5,4 ± 1,2	5,9 ± 1,2	6,8 ± 0,8*
Повторение цифр назад	4,3 ± 0,6	4,8 ± 0,2	5,7 ± 0,6*
Тест рисования часов	7,8 ± 1,6	8,1 ± 0,8	9,8 ± 0,8*

Примечание: * — различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с фоновыми значениями (значения показателей до начала лечения).

В настоящее время работ, посвященных возможности сочетанной терапии нейротропными препаратами и эстрогенами, не так много. Показан позитивный эффект применения эстрогенов в комбинации с холинотропными препаратами, в частности с такрином (ингибитором ацетилхолинэстеразы), в комплексной терапии уже диагностированной болезни Альцгеймера у женщин в менопаузе [10, 13].

Исходя из полученных данных, можно предполагать, что при использовании стандартной заместительной гормонотерапии (введение 17β -E₂ в высоких дозах) воздействие осуществляется в большей степени через эстрогеновые рецепторы (ЭР) и незначительно через рецепторы нейромедиаторов в результате чего полной и адекватной нормализации высшей нервной деятельности не происходит. В предлагаемом нами новом подходе к терапии мнестических расстройств при дефиците эстрогенов сочетанное применение низких доз гормонального и нейротропного агентов обеспечивает сбалансированное и комплексное воздействие как на ЭР, так и на соответствующие рецепторы нейромедиаторов. При этом, низкая доза эстрогенов может играть триггерную роль в подготовке ЭР и рецепторов нейромедиаторов к функциональной активации после их угнетения вследствие

дефицита эстрогенов. Комбинированное применение гормонального и нейротропного агентов в низких дозах приводит к потенцированию позитивных эффектов друг друга, в результате чего происходит полное восстановление адекватной деятельности головного мозга, по-видимому, за счет нормализации уровня гормонов, обмена моноаминов и экспрессии генов соответствующих рецепторов в структурах головного мозга, имеющих отношение к высшей нервной деятельности.

Таким образом, результаты клинических исследований свидетельствуют о выраженном позитивном эффекте сочетанной терапии реминилом и овестином в низких дозах, что определяет ее терапевтическую эффективность и перспективность применения такой терапии для лечения когнитивных расстройств у женщин с гипоестрогенным синдромом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Караченцев А.Н., Мельниченко Г.А. Выбор оптимального гестагена для комбинированной заместительной гормонотерапии в пери- и постменопаузе. // Пробл. эндокринологии. 2006. Т. 52, № 2. С. 7–16.
2. Лаврецкая Э.Ф. Амиридин: новый тип лекарст-

венных препаратов стимуляторов нервной и мышечной систем. М.: Медэкспорт, 1989. 108 с.

3. Лосев Н.А., Федотова Ю.О., Сапронов Н.С. Антиамнестический эффект галантамина в комбинации с эстрадиолом у овариозэктомированных крыс-самок среднего возраста. // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2006. Т. 141, № 4. С. 411–413.

4. Сапронов Н.С., Федотова Ю.О., Малыгина Е.И. Участие D_1 - и D_2 -подтипа дофаминовых рецепторов в модуляции поведенческих процессов при дисбалансе эстрогенов. // Мед. акад. журн. 2005. Т. 5, № 3. С. 52–58.

5. Сапронов Н.С., Федотова Ю.О., Лосев Н.А. Комбинированное введение NAN-190 с 17β -эстрадиолом устраняет амнестический эффект скополамина у овариозэктомированных крыс среднего возраста. // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2006. Т. 142, № 7. С. 90–93.

6. Серов В.Н., Сметник В.П., Балан В.Е. и соавт. Клиническая эффективность заместительной гормональной терапии: Пособие для врачей. М.: Наука, 2001. С. 36.

7. Сметник В.П. Неоперативная гинекология. М.: Наука, 2003. С. 461–474.

8. Руководство по климактерию: Руководство для врачей / Под ред. В.П. Сметник и В.И. Кулакова. М.: МИА, 2001. 685 с.

9. Федотова Ю.О. Влияние введения агониста и антагониста D_2 -дофаминовых рецепторов на поведение интактных и овариозэктомированных крыс. // Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2006. Т. 56, № 1. С. 111–117.

10. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Minimal mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. // J. Psychiatr. Research. 1975. Vol. 12. P. 189–198.

11. Mulnard R.A., Cotman C.W., Kawas C., et al.

Estrogen Replacement Therapy for Treatment of Mild to Moderate Alzheimer Disease: A Randomized Controlled Trial. // JAMA. 2000. Vol. 283, N 8. P. 1007–1015.

12. National institute of mental health: 12–CGL Assessment manual for psychopharmacology. Rev. Ed. Rockville. Maryland, 1976. P. 217–222.

13. Reisberg B., London E., Ferris S.H. Novel pharmacologic approaches to the treatment of senile dementia of the Alzheimer's type (SDAT). // J. Psychopharm. Bull. 1983. Vol. 19, N 2. P. 47–50.

14. Schneider L.S., Farlow M.R., Henderson V.W., Pogoda P.M. Effects of estrogen replacement therapy on response to tacrine in patients with Alzheimer's disease. // Neurol. 1996. Vol. 46. P. 1580–1584.

15. Wang-Cheng R., Rosenfeld J.A. Hormone replacement therapy. // BMJ. 2003. Vol. 327. P. 139–140.

Sapronov NS, Fedotova JO, Masalova OO, Losev NA. The combined therapy with remynil and ovestin for pharmacocorrection of cognitive disorders in women with hypoestrogenic syndrome. Psychopharmacol Biol Narcol. 2007; 7(3–4): 2190–2194

Research Institute of Experimental Medicine, Russian Academy of Medical Sciences, Department of Neuropharmacology; 12, acad. Pavlova street, Saint-Petersburg, 197376, Russia

Summary: The aim of the present study was to investigate an efficacy of combined therapy with remynil and ovestin in low doses for pharmacocorrection of cognitive disorders in women after total ovariectomy. The results obtained suggested a marked efficacy of combined therapy with remynil and ovestin in low doses in low doses for pharmacocorrection of cognitive disorders as compared to the standard hormonal replacement therapy in women with hypoestrogenic syndrome. It is confirmed by significant decrease of mental impairments in BCRS, CCSE, MMSE methods.

Key words: hypoestrogenic syndrome; galantamine; estrogens; menopause; cognitive disorders; hormone therapy