

ВЛИЯНИЕ НООКЛЕРИНА НА ФУНКЦИИ ПАМЯТИ И ВНИМАНИЯ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ В РЕМИССИИ

Т. А. Рогачёва

Московский НИИ психиатрии

Значительную роль в структуре психопатологических расстройств при эпилепсии играет дефект когнитивного функционирования (1, 5, 10, 21, 22). Он наблюдается либо изолированно, либо в сочетании с другими психопатологическими девиациями. Отмечено, что в структуре когнитивных нарушений наиболее часто страдают функции памяти и внимания (2, 5, 19, 24). При этом, сходные изменения могут быть обусловлены различными этиологическими факторами и имеют разные патогенетические механизмы развития, среди которых следует выделить собственно эпилептические, фармакологические, общие церебральные механизмы (3, 5, 7, 14–17, 20, 23).

В настоящее время общепринято выделение двух видов памяти – краткосрочной и долговременной, различающихся как по своему значению, так и материальному субстрату (4, 8, 11, 13, 18). При исследовании мнестических функций основное внимание уделяется кратковременной памяти, что, с одной стороны, объясняется её особой ролью в механизмах психической деятельности, с другой – чувствительностью к различным изменениям функционального состояния головного мозга человека в условиях нормы и патологии. Изучение различных видов памяти у больных эпилепсией показало, что дефекты относятся к краткосрочной памяти при сохранности долговременной (6, 8). Объём кратковременной слухоречевой и зрительной памяти у больных с ремиссией припадков не отличается от показателей больных в период продолжения припадков (2). Указанные нарушения снижают качество жизни пациентов и диктуют необходимость поиска действенных средств их коррекции. Одним из направлений терапии когнитивного дефекта является использование препаратов, обладающих ноотропной активностью. В этом отношении представляет интерес новый отечественный препарат нооклерин (фирма Пик-Фарма), позиционированный как церебропротективное средство с отчётливым ноотропным и психофармонизирующим действием (9). Препарат прошел широкое и многоплановое изучение в качестве ноотропного средства в крупных медицинских центрах России по следующим показаниям:

- нарушение когнитивных функций различного генеза;
- астенические и астено-депрессивные расстройства в рамках пограничных состояний;
- алкогольный абстинентный синдром;
- нарушение спортивной работоспособности.

Нооклерин выпускается в виде 20% раствора для приема внутрь во флаконах по 100 мл (регистрационный № 000665/01-2001). Препарат по своей химической структуре близок к естественным метаболитам головного мозга (ГАМК, глутаминовая кислота). Нооклерин обладает высокой биодоступностью. Через 0,5–1 час после приема внутрь обнаруживается в максимальной концентрации в головном мозге, в меньших количествах – в печени, в легких, в сердце, в плазме крови, в почках. Период его полувыведения составляет 24 часа. Препарат выводится из организма почками.

Целью исследования явилось выяснение влияния нооклерина на функции памяти и внимания у больных эпилепсией в стадии ремиссии припадков.

В исследование было включено 30 пациентов обоего пола. Средний возраст обследуемых составил 29,5 лет. На момент обследования 22 человека имели высшее или среднее специальное образование и работали по специальности, 3 – являлись студентами ВУЗов, 5 – имели группу инвалидности, из них 3 человека были инвалидами детства по данному заболеванию.

В соответствии с современными диагностическими критериями эпилепсии и эпилептических припадков, больные разделились на пациентов с криптогенной парциальной эпилепсией – 17 человек, симптоматической парциальной эпилепсией – 3, идиопатической генерализованной эпилепсией – 10. Диагноз симптоматической эпилепсии был верифицирован данными КТ и МРТ исследований. Средняя длительность заболевания до наступления ремиссии припадков составила 7,5 лет. У 11 пациентов имели место мономорфные приступы: абсансы – 2 человека, генерализованные судорожные – 8, сложные парциальные – 1. В остальных 19 случаях приступы носили полиморфный характер: генерализованные судорожные и абсансы – 3 человека,

№№	Название теста	Процедура тестирования
1-4	Непосредственная кратковременная слуховая и зрительная память	Предъявляется список из 15 трех-, пятибуквенных, не связанных между собой слов или двузначных чисел 1 раз на слух или зрительно для прочтения на 30 сек. Нужно воспроизвести запомнившиеся элементы в любом порядке немедленно после окончания предъявления.
5	Образная память	Предъявляется на 30 сек для запоминания таблица из 16 несвязанных между собой рисунков конкретных предметов. Требуется немедленно воспроизвести их, сохраняя взаимное расположение.
6	Ассоциативная память (пиктограммы)	Предъявляются на слух 11 понятий. Для запоминания каждого нужно нарисовать знак (пиктограмму), который ассоциируется с данным понятием. Понятие требуется воспроизвести через 60 мин, используя свои пиктограммы.
7	Смысловая память (воспроизведение рассказа)	Зачитывают вслух 1 раз небольшой рассказ, содержащий 16 смысловых ед., нужно немедленно воспроизвести содержание рассказа.

простые или сложные парциальные и вторично генерализованные судорожные – 13, простые и сложные парциальные без вторичной генерализации – 3. На момент исследования продолжительность ремиссии варьировала от 8 месяцев до 27 лет и, в среднем, составляла 4,8 лет. Из 30 обследованных на лечении антиконвульсантами находилось 22 человека. Из них 10 получали препараты вальпроевой кислоты, 9 – карбамазепин, 3 – топирамат. Восьми пациентам антиконвульсивная терапия была завершена. Длительность ремиссии на фоне отсутствия лечения составляла от 6 месяцев до 5 лет.

Нооклерин назначался в течение 30 дней в дозе 10 мл в сутки в два приема (по одной чайной ложке два раза в день, одна чайная ложка содержит 1 г препарата). Обследование больных проводилось до назначения препарата (0 день), на 3, 14 и 30 дни терапии.

Стандартизация исследования обеспечивалась использованием «Карты изучения эффективности лекарственного препарата нооклерин». Карта включала: паспортные данные, сведения по общей характеристике заболевания, динамическую оценку клинического состояния больного, электроэнцефалографические и экспериментально-психологические показатели. Психологические тесты были направлены на исследование внимания и памяти. Определяли степень концентрации и устойчивости внимания. Концентрация внимания оценивалась по формуле: $K = C/P$, где C – число строк таблицы, просмотренных испытуемым; P – количество ошибок. Устойчивость внимания оценивали по изменению скорости просмотра на протяжении всего задания. Устойчивость внимания оценивалась по «кривой истощаемости», для чего определялся темп выполнения задания по формуле: $A = S/60$, где A – темп выполнения; S – количество букв в части таблицы, просмотренной за 60 сек. Качество и темп выполнения задания оценивались числом проработанных строк и количеством допущенных ошибок за каждый 60-секундный интервал работы.

Исследование свойств памяти имело целью «измерить» объем различных видов памяти, оценить структуру памяти и сравнить эти показатели до лечения и на 30-й день терапии (исследование выполнялось при участии сотрудников кафедры ВНД

МГУ: профессора, д.б.н. Н.А.Тушмаловой и ст.н.с., к.м.н. Д.М. Рамендик). Исследуемые типы памяти представлены в таблице.

Результаты исследования подвергались статистической обработке по критерию Стьюдента и критерию Вилкоксона.

ЭЭГ-показатели изучались до начала терапии и по окончании курсового лечения. Оценивали индекс реактивности (ИР) ЦНС как разницу между показателем спектральной мощности ритмов ЭЭГ после курсовой терапии и показателями фона (исследование проводилось при участии руководителя лаборатории нейрофизиологии Московского НИИ психиатрии МЗ РФ, д.б.н. Т.С.Мельниковой).

Результаты исследования

Клинико-психопатологическое обследование, проведенное до назначения терапии (0 день), позволило у 11 из 30 пациентов выявить наличие астенической симптоматики в виде быстрой истощаемости, утомляемости, рассеянности, плохой концентрации внимания, снижения работоспособности, эмоциональной лабильности. У двух больных было диагностировано психогенно обусловленное протрагированное субдепрессивное расстройство.

Экспериментально-психологическое исследование различных свойств памяти обнаружило у пациентов на всех этапах исследования затруднения при обращении к несловесной образной форме памяти. Им было трудно создать знак пиктограммы, иногда они заменяли его словами. При воспроизведении рисунков больные предпочитали не рисовать, а записывать названия предметов. Эти особенности встречались как при наличии отмеченных коморбидных расстройств, так и в их отсутствии.

По результатам всех 4-х обследований памяти испытуемые были разделены на две группы. Первую составили больные, у которых количественные показатели памяти к 4-му исследованию улучшились. Во вторую группу вошли пациенты, у которых происходили разнонаправленные изменения различных видов памяти. Эта группа в свою очередь была разделена на три подгруппы.

У больных первой группы (8 человек) в 4-м обследовании по сравнению с первым наблюдалось увеличение количества воспроизводимых единиц

материала по всем типам памяти. В первом обследовании все больные запоминали слов больше или столько же, сколько было пиктограмм и единиц рассказа. Средние количества воспроизводимых единиц по всем видам памяти были близки между собой во всех обследованиях. Только в первом обследовании больные, в среднем, запоминали больше рисунков – 11, чем слов – 5,8. В четвертом обследовании, по сравнению с первым, статистически значимо увеличивалось среднее количество воспроизведенных слов (от 5,8 до 8,7) и рисунков (от 9,2 до 11), а также узнанных фигур (от 7,2 до 8,4). Структурные отношения между видами памяти после окончания лечения у двух больных приблизились к норме, то есть они стали воспроизводить больше пиктограмм и единиц рассказа, чем слов. У остальных эти отношения не изменились и отличались от нормы так же, как до лечения. Лабильность у больных после лечения увеличилась – среднее количество ошибок значимо уменьшилось, но оставалось больше нормы. Таким образом, у этой группы количественные показатели памяти после лечения увеличились, но структура памяти отличалась от нормальной.

У больных второй группы (подгруппа 2А – 8 человек) в первом обследовании все виды памяти были в норме. В среднем, они воспроизводили 8,5 пиктограмм, 8,2 слов, 11,2 единиц рассказа, 10 рисунков, узнавали 8,3 фигуры. Лабильность была намного ниже нормы (в среднем – 16,9 ошибок). Структура памяти у этих больных отличалась от нормы – рассказ они запоминали лучше, чем слова, но пиктограммы запоминали столько же, сколько слов и рисунков. В 3-м исследовании показатели памяти у больных этой подгруппы не отличались от показателей у здоровых людей ни по объему, ни по структуре. В 4-м обследовании, по сравнению с 1-м, память на рассказ ухудшилась с 11,2 до 8 единиц, на рисунки улучшилась с 9,9 до 11,9; показатели остальных видов памяти не изменились. Лабильность в 4-м исследовании измеряли у 5 из 8 испытуемых. У 3-х из них она увеличилась, у 2-х – увеличение было незначительным.

Таким образом, у больных этой подгруппы память структурно не изменилась. При этом, отмечалась тенденция к улучшению лабильности, которая отражает общее функциональное состояние.

У 9-ти больных (подгруппа 2Б) в первом опыте память на слова была ниже средней нормы (4–7 слов, в среднем 5,5 слов) и ниже, чем на пиктограммы и рассказ (в среднем по 8). Самой лучшей была память на рисунки (9,5). Указанные различия были статистически значимыми ($p < 0,05$).

В следующих исследованиях количество воспроизведенных слов и рисунков увеличивалось, а пиктограмм и единиц рассказа не изменялось. К 4-му обследованию больные запоминали в среднем 9,8 слов и 12,3 рисунка (изменения средних статистически значимо, $p < 0,05$). Лабильность у всех больных увеличивалась, причем у 2-х – до нормы.

Таким образом, у данной подгруппы больных отмечено улучшение простых, непосредственных видов памяти, при неизменности ассоциативной и семантической. Улучшилась лабильность, что отражало положительную динамику общего состояния.

У 5-ти больных (подгруппа 2В) в первом исследовании показатели памяти были наиболее низкими. Они воспроизводили 4,7 слова, 4,8 пиктограммы, 6,5 единиц рассказа, рисунков, а также опознанных фигур. Остальные виды памяти статистически не различались, то есть структура памяти также была нарушена. Начиная со 2-го исследования, количество воспроизводимых пиктограмм значимо возрастало, и к 4-му исследованию ассоциативная память улучшилась до 7,7 пиктограмм. Остальные виды не изменились и, в целом, уровень памяти оставался прежним.

Таким образом, к завершению лечения (30-й день) не отмечалось одновременного количественного роста и нормализации структуры памяти, хотя на промежуточных этапах исследования в некоторых подгруппах регистрировалось гармоничное улучшение количественных и структурных характеристик памяти. Во всех группах больных прослеживалось улучшение лабильности.

Исследование функции внимания у больных эпилепсией на стадии ремиссии припадков позволило характеризовать его как неустойчивое с отчетливым снижением показателя концентрации внимания. На фоне терапии нооклерин (14-й день) и по завершению исследования (30-й день) пациенты отмечали улучшение концентрации внимания и увеличение его устойчивости. Субъективную оценку подтверждали объективные показатели, такие как рост числа правильных ответов, сокращение времени, затрачиваемого на выполнение тестового задания. Оказалось, что концентрация внимания выросла, в среднем, в 1,3 раза по сравнению с исходным уровнем, а «кривая истощаемости» у 76,7% больных свидетельствовала о хорошей устойчивости уровня работоспособности.

Результаты ЭЭГ-исследования показали, что курсовое применение нооклерина вызывает изменение структуры ЭЭГ у всех больных, но ее характер и степень выраженности зависят от особенностей фоновой активности. У большинства больных отмечена тенденция к нормализации структуры ЭЭГ в виде усиления основного ритма, что свидетельствует об оптимизации характеристик ЭЭГ. При этом ни у одного из обследованных не было отмечено нарастания разрядной активности, появления характерных эпилептических, либо усиления локальных патологических знаков.

Проведенное исследование показало, что независимо от длительности ремиссии нооклерин не вызывал возобновления припадков.

У 11 больных оценивалось действие препарата на астеническую симптоматику. Эффективность лечения определялась по шкале субъективной оценки астении (MFI – 20) и по визуальной аналоговой шкале астении.

Средняя сумма баллов пунктов 1, 5, 12, 16, отражающих общую астению, до лечения составила $14,3 \pm 2,1$. По визуальной аналоговой шкале астении пациенты оценивали себя от 5 до 7,5 баллов (средний показатель 6,3). На 30-й день терапии по визуальной аналоговой шкале больные оценивали себя от 3,5 до 1,0 балла. Субъективная шкала оценки астении также показала существенное улучшение. Средняя сумма баллов по пунктам 1, 5, 12, 16 к 30 дню составила $7,2 \pm 1,3$ баллов. При этом из 11 больных респондерами оказались 9 больных. В двух случаях показатели мало отличались от фона.

Заключение

Исследование по применению нооклерина у больных эпилепсией в стадии ремиссии припадков выявило позитивное влияние препарата на функцию внимания в виде усиления концентрации и повышения его устойчивости. Исследование различных видов памяти, проведенное у данного контингента больных до назначения препарата, показало возможность избирательного ее нарушения. Это позволяет высказать предположение о неоднородности меха-

низмов, обеспечивающих у них мнестические функции. Память является «базисной функцией» мозга, очень близкой по своей природе к следовым процессам в нервной системе, и без ее участия невозможно осуществление других видов психической деятельности человека. Эти обстоятельства, вероятно, и объясняют неоднородность результатов, полученных при исследовании различных свойств памяти под влиянием нооклерина. К завершению лечения (30 день) у больных не наблюдалось одновременного количественного роста и нормализации структуры памяти, хотя у части пациентов гармоничное улучшение этих характеристик было отмечено в процессе терапии. Препарат обнаружил значительную эффективность при лечении коморбидных астенических расстройств. Он хорошо переносился больными и не снижал порога судорожной готовности. Таким образом, нооклерин, обнаруживая активность в купировании астенических расстройств, улучшении концентрации внимания и, в целом, позитивное влияние на память, является эффективным и безопасным средством при лечении больных эпилепсией в стадии ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блейхер В.М. Экспериментально-психологическое исследование психически больных. – Ташкент, 1976. – 176 с.
2. Громов С.А. Контролируемая эпилепсия (клиника, диагностика, лечение). – СПб., 2004. – 300 с.
3. Зенков Л.Р. Лечение эпилепсии / Под ред. Н.Н.Яхно. – М., 2001. – 228 с.
4. Зинченко П.И., Репкина Г.В. К постановке проблемы оперативной памяти // Вопросы психологии. – 1964. – № 6. – С. 3–11.
5. Казаковцев Б.А. Психические расстройства при эпилепсии. – М., 1999. – 415 с.
6. Каминская Б.И., Фейгенберг Е.И. Исследование у больных с поражением лимбико-ретикулярных структур мозга зависимости запоминания слов от степени их неожиданности // Математические методы в психиатрии и неврологии. – Л., 1972. – С. 147.
7. Крауз В.А. Фармакологический анализ механизмов памяти // Память в механизмах / Под ред. Н.П.Бехтеревой. – Л.: Медицина, 1976. – С. 122–158.
8. Миллер П. Физиологическая психология / Пер. с англ. – М.: Мир, 1973. – С. 187.
9. Нооклерин – новый отечественный ноотроп: научный обзор. – М., 2003. – 31 с.
10. Рогачева Т.А. Ремиссии при эпилепсии // Материалы Российской конференции: Современные тенденции организации психиатрической помощи: клинические и социальные аспекты. – М., 2004. – С. 201.
11. Смирнов В.М., Шандурина А.Н. Нейропсихология мнестических функций и глубокие структуры головного мозга человека // Память в механизмах нормальных и патологических реакций / Под ред. Н.П.Бехтеревой. – Л.: Медицина, 1976. – С. 292–323.
12. Трауготт Н.Н. О механизмах нарушения памяти. – Л., 1973. – С. 121.
13. Тушманова Н.А. Общебиологическая гипотеза механизмов влияния различных психотропных средств, оптимизирующих память
14. Журнал ВНД. – 1994. – Т. 44, № 1. – С. 3–7.
15. Aaldenkamp T.A. Antiepileptic drug treatment and epileptic seizures – effects on cognitive function // The neuropsychiatry of epilepsy / M.Trimble, B.Schmitz (Eds.). – Cambridge, 2002. – P. 256–265.
16. Binnie C. Seizures EEG discharges and cognition // Epilepsy, behaviour and cognitive functions / M.Trimble, E.Reynolds (Eds.). – Chichester, 1988. – P. 45–66.
17. Binnie C., Kasteleijn-Nolst-Trenite D., Smit A. et al. Interactions of epileptiform EEG discharges and cognition // Epilepsy Research. – 1987. – Vol. 1. – P. 239–245.
18. Blumer D. Temporal lobe epilepsy and its psychiatric significance // Psychiatric aspects of neurological disease / D.Benson, D.Blumer (Eds.). – New York, 1975. – P. 298–303.
19. Bures J. Zur Neurophysiologie des Gedachtnis // Probleme der Physiologie des Gehirns. – Berlin, 1965. – S. 131–151.
20. Fedio P., Mirsky A. Selective intellectual deficits in children with temporal lobe or centrencephalic epilepsy // Neuropsychologia. – 1969. – Vol. 7. – P. 287–300.
21. Giovagnoli A., Avanzini G. Learning and memory impairment in patients with temporal lobe epilepsy: relation to the presence, type and location of brain lesion // Epilepsia. – 1999. – Vol. 40, N 7. – P. 904–911.
22. Perrine K., Kiolbasa T. Cognitive deficits in epilepsy and contribution to psychopathology // Neurology. – 1999. – Vol. 53, Suppl. 2. – P. 39–48.
23. Seizures, affective disorders and anticonvulsant drug / M.Trimble, B.Schmitz (Eds.). – Guildford: CLARIUS PRESS LTD, 2002. – 199 p.
24. Siebelink B., Bakker D., Binnie C. Psychological effects of sub-clinical EEG discharges in children: general intelligence tests // Epilepsy Res. – 1988. – Vol. 2. – P. 117–121.
25. Store G., Hart J., Piran N. Inattentiveness in schoolchildren with epilepsy // Epilepsia. – 1978. – Vol. 19. – P. 169–175.

EFFECT OF NOOKLERINE ON MEMORY AND ATTENTION FUNCTION OF EPILEPTIC PATIENTS

T. A. Rogachyova

The article presents the results of a clinico-psychopathological, EEG and psychological investigation of 30 epileptic patients in remission that received a neurometabolic stimulator 'nooklerine'. This agent showed positive influence on attention, specifically on concentration and the ability to maintain it. Nooklerine seems to be effective in comorbid asthenic conditions.

However, by the end of treatment period, there were no simultaneous quantitative improvements and structural normalization of the memory though some patients showed harmonious improvement of these characteristics in intermediate stages. The agent proved to be safe. It did not change the seizure threshold, did not trigger a remission and was well tolerated.