zu_2014_neuro3_full.qxd 22.10.2014 14:18 Page 44

О.Д. Остроумова, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого московского медицинского университета им. И.М. Сеченова; **Н.Ю. Галеева,** врач приемного отделения ГКБ № 70; **Е.И. Первичко,** к.п.н., доцент кафедры нейро- и патопсихологии МГУ им. М.В. Ломоносова

Коррекция когнитивных нарушений Актовегином у больных гипертонической болезнью

Когнитивные (высшие мозговые, психические, корковые, познавательные) функции – это наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним [1].

К основным пяти когнитивным функциям относят: гнозис (восприятие информации), праксис (произвольное, целенаправленное двигательное действие), речь, память и интеллект. Гнозис – восприятие информации, способность соединять элементарные ощущения в целостные образы. Пациент с тяжелыми нарушениями гнозиса (агнозия) видит предмет, может его описать, но не узнает его. Память – способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную информацию. Интеллект – способность к анализу информации, выявлению сходств и различий, общего и частного, главного и второстепенного, способность к абстрагированию, решению задач, построению логических умозаключений. Необходимо подчеркнуть, что субъективные жалобы больных на память не соответствуют истинным ее нарушениям, выявляемым с помощью специальных методов исследования. Речь – способность понимать словесное обращение и выражать свои мысли вербальным способом (словами). Праксис – способность усваивать и удерживать разнообразные двигательные навыки, в основе которых лежат автоматические серии движений. Больные с тяжелыми нарушениями праксиса (апраксия) не могут выполнить то или иное действие вследствие утраты навыка («разучился», например, больные разучаются ходить), несмотря на отсутствие пареза.

Согласно классификации академика Н.Н. Яхно (2005 г.) выделяют легкие, умеренные и тяжелые когнитивные расстройства. Легкие когнитивные расстройства – снижение одной или нескольких когнитивных функций по сравнению с исходным более высоким уровнем (индивидуальной нормой), не влияющее на бытовую, профессиональную и социальную деятельность, в том числе на наиболее сложные ее формы. Умеренные когнитивные нарушения – это расстройства одной или нескольких когнитивных функций, которые выходят за рамки среднестатистической возрастной нормы, но не вызывают дезадаптацию, хотя могут приводить к трудностям в сложных и непривычных для пациента ситуациях.

Необходимо понимать, что когнитивные расстройства – это прогрессирующее состояние, которое со временем трансформируется в деменцию. Так, через год у 5-15% пациентов с умеренными когнитивными расстройствами разовьется деменция (для сравнения – в общей популяции вероятность ее развития составляет >1-5%), а через 4 года таких пациентов будет уже >70%, соответственно через 5 лет деменции будут подвержены 100% пациентов с когнитивными нарушениями.

Тяжелые когнитивные расстройства – нарушения когнитивных функций, которые приводят к полной или частичной утрате независимости и самостоятельности пациента, то есть вызывают профессиональную, социальную и/или бытовую дезадаптацию. К тяжелым когнитивным расстройствам относится и деменция, в том числе сосудистая.

Сосудистая деменция, так же как и инсульт (ишемический и геморрагический) является уже осложнением артериальной гипертонии (АГ). Согласно МКБ-10 деменцию диагностируют в случае нарушения памяти и по крайней мере одной из других когнитивных функций (речь, праксис, гнозис, мышление) при условии, что они затрудняют профессиональную деятельность или социальную адаптацию и сохраняются не менее 6 мес. Принципиальным отличием от легких и умеренных когнитивных расстройств является наличие инвалидизации – невозможность сохранять профессиональную деятельность или социальную, в том числе бытовую дезадаптацию.

Нарушение когнитивных функций является одним из проявлений поражения головного мозга как органа-мишени АГ. По имеющимся данным, когнитивные расстройства выявляются у 73% пациентов с длительной (более 5 лет) АГ среднего и пожилого возраста в виде умеренных (26,5%) и легких (46,5%) когнитивных нарушений. Проблема расстройств когнитивных функций является одной из наиболее актуальных в современной клинической практике, так как когнитивные нарушения значительно снижают продолжительность жизни пациента, ухудшают качество жизни, уменьшают приверженность лечению.

Достижение целевого уровня артериального давления (АД) представляет одно из наиболее эффективных направлений профилактики развития и прогрессирования когнитивных расстройств у пациентов с АГ. Риск развития когнитивных нарушений значительно снижается у пациентов с АГ, получающих регулярную антигипертензивную терапию и адекватно контролирующих АД. Эффективность антигипертензивной терапии в профилактике развития когнитивных расстройств и деменции показана в нескольких исследованиях. Тем не менее у больных с АГ когнитивные нарушения могут оставаться даже на фоне контроля уровня АД. В таком случае им могут быть назначены специальные препараты, применяемые для улучшения когнитивных функций.

С целью изучения эффективности нейрометаболической коррекции когнитивных расстройств нами проведено открытое исследование по оценке терапевтического эффекта препарата Актовегин у пациентов с АГ, у которых при приеме антигипертензивных средств был достигнут и сохранялся целевой уровень АД (менее 140/90 мм рт. ст.), однако имели место когнитивные нарушения.

Материалы и методы

В исследование были включены 33 больных в возрасте 50-70 лет с АГ 2 и 3 ст., с достигнутым целевым АД (менее 140/90 мм рт. ст.), которое оставалось в пределах этого уровня на протяжении 3-6 мес до включения в исследование, на протяжении всего 12-недельного периода лечения и в течение 24 нед после окончания терапии. Антигипертензивное лечение пациентов было максимально скорректировано и оставалось стабильным в течение указанных выше сроков. У всех участников имелись когнитивные нарушения различной степени выраженности, но не достигающие уровня деменции, согласно оценке по шкале MMSE. Включались пациенты с достаточным исходным интеллектуальным уровнем (уровень образования не менее 10 классов). Из исследования исключались больные с клинически значимыми (по мнению исследователя) заболеваниями сердечно-сосудистой, эндокринной системы (СД 1 и 2 типа), системы крови, печени, легких; иммунологическими, гематологическими заболеваниями, нарушением обмена веществ, а также с психическими и неврологическими заболеваниями (наличие ОНМК в анамнезе любой давности). В исследование также не допускались пациенты, принимающие или принимавшие в течение последних 3 мес какие-либо лекарственные средства, влияющие на когнитивные функции. Характеристики участников представлены в таблице.

Пациенты получали препарат Актовегин по 2 г/сут в/в капельно в течение 7 дней, затем по 2 драже 3 раза в сутки в течение 11 нед. Общая продолжительность исследования составила 36 нед, включая 12 нед терапии препаратом Актовегин и 24 нед последующего наблюдения для оценки стойкости достигнутых результатов лечения. Всем больным исходно, через 12 нед и через 24 нед после заключительного визита, проводилась оценка когнитивных функций с помощью батареи следующих тестов: 2 группы по 3 слова (слухоречевая память, в том числе с гетерогенной интерференцией), таблицы Шульте (внимание), среднее количество времени в секундах, необходимое на одну таблицу (всего – 5 таблиц), оценка памяти и внимания по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Excel 97, Statistica. 6.0 и SPSS 13.0. Рассчитывали средние величины, их средние стандартные ошибки и доверительный 95% интервал. Гипотезу о равенстве средних оценивали по F-критерию (дисперсионный анализ) или по критерию Стьюдента. Попарную взаимосвязь между двумя и более непрерывными признаками определяли методом корреляционного анализа. Корреляционную связь между выборками данных оценивали с уровнем значимости 95%. Для изучения распределения дискретных признаков в различных группах применяли стандартный метод анализа таблиц сопряженности χ^2 по Пирсону и метод ранговых корреляций по Спирмену. Для анализа малых выборок (до 30 наблюдений) применяли непараметрические методы статистической обработки данных. Вероятность того, что статистические выборки отличались друг от друга, существовала при $p<0,05$.

Таблица. Демографические и клинические характеристики больных, включенных в исследование пациентов

Показатель		Группа Актовегина
Всего больных		33
Ср. возраст, лет (M±m)		68,3±5,5
Пол	мужчины, абс. (%)	11 (33)
	женщины, абс. (%)	22 (67)
Курение	да, абс. (%)	13 (39,4)
	нет, абс. (%)	20 (60,6)
ИМТ	средний (M±m)	27,2±0,7
	норма, абс. (%)	9 (27,3)
	избыточный вес, абс. (%)	15 (45,5)
	ожирение I ст., абс. (%)	9 (27,2)
Ср. длительность АГ, годы (M±m)		9,7±3,7
АГ 1 ст., абс. (%)		17 (51,5)
АГ 2 ст., абс. (%)		16 (48,5)

Результаты

Все пациенты, включенные в исследование, были сопоставимы по основным показателям. На момент участия в исследовании у больных на фоне антигипертензивной терапии не менее 3 мес поддерживался целевой уровень АД (менее 140/90 мм рт. ст.), средний уровень АД составил 133,4±2,7 мм рт. ст. для систолического и 80,2±1,1 мм рт. ст. для диастолического АД. При проведении нейропсихологического тестирования по ВАШ (самооценка пациентом выраженности нарушений памяти и внимания) исходно в подшкале «память» показатели составили 57,1 мм, в подшкале «внимание» – 53,4 мм. При оценке внимания (проба Шульте) среднее время прохождения теста исходно составило 52,6 сек. Согласно показателям пробы «2 группы по 3 слова» объем отсроченной слухоречевой памяти исходно был снижен у 11 из 33 обследованных больных.

Через 12 нед по окончанию проведения терапии препаратом Актовегин среднее значение в подшкале «память» по ВАШ у пациентов составило – 67,6 мм ($p<0,05$ по сравнению с исходным), а через 6 мес после проведенного курса лечения – 61,0 мм. По подшкале «внимание» показатели составили 77,0 мм ($p<0,01$ по сравнению с исходным) и 69,7 мм соответственно ($p<0,05$ по сравнению с исходным). Таким образом, участники отметили субъективное улучшение памяти и особенно внимания после курса лечения препаратом Актовегин, которое сохранялось и в течение 6 мес после окончания приема лекарственного средства.

При оценке внимания через 12 нед терапии у больных АГ было отмечено достоверное улучшение внимания, что проявлялось в меньшем количестве времени, которое потребовалось на выполнение задания (рис. 1). Через 24 нед достигнутое улучшение сохранялось – исследуемый показатель времени был достоверно меньше в сравнении с исходными данными, хотя и оставался несколько выше, чем в конце курса лечения. По данным пробы «2 группы по 3 слова», после 12 нед терапии препаратом Актовегин количество пациентов со снижением объема отсроченной слухоречевой памяти уменьшилось с 11 до 2 участников (различия

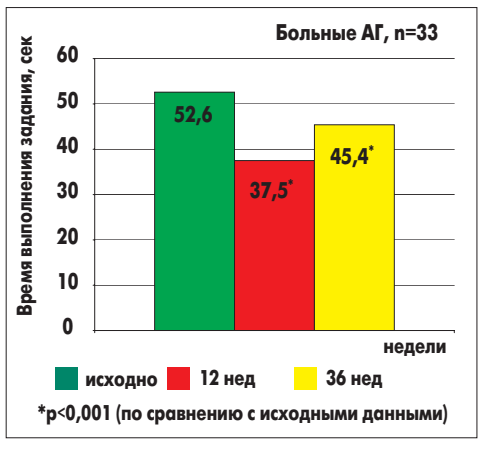

Рис. 1. Влияние терапии Актовегином на внимание

zu_2014_neuro3_full.qxd 22.10.2014 14:18 Page 45

статистически достоверны). Через полгода после окончания лечения число больных со сниженным объемом отсроченной слухоречевой памяти составляло 7 человек (все 7 пациентов – старше 65 лет, рис. 2).

Следует отметить, что на протяжении всего периода исследования (12 нед лечения и 24 нед последующего наблюдения) у всех больных сохранялся целевой уровень АД, при этом изменения антигипертензивной терапии не проводилось.

Обсуждение

Нарушение когнитивных функций является одним из проявлений поражения головного мозга как органа-мишени при АГ. Главным условием профилактики развития когнитивного дефицита у таких больных считают достижение и поддержание целевого уровня АД, что не всегда удается на практике. Для коррекции когнитивных нарушений могут быть использованы медикаментозные средства с нейрометаболическим эффектом, оказывающие позитивное влияние на когнитивные функции пациентов. Немаловажным условием при выборе препарата у данной категории больных, помимо эффективности, является переносимость и отсутствие лекарственных взаимодействий. Наличие различных сопутствующих заболеваний и прием других препаратов делает нежелательной, а иногда и опасной дополнительную лекарственную нагрузку. В нашем исследовании был выбран препарат Актовегин как наиболее удовлетворяющий отмеченным выше требованиям. Актовегин представляет собой депротеинизированный гемодериват, содержащий множество различных органических компонентов, значительную часть из которых составляют гексозы, аминокислоты, биогенные амины, нуклеотиды, в частности АДФ, промежуточные продукты обмена жиров и углеводов, некоторые витамины и витаминоподобные вещества. Актовегин обладает плейотропным механизмом действия, особое значение в котором придают его активирующему влиянию на энергетический метаболизм клеток различных органов. Помимо основного инсулиноподобного эффекта, заключающегося в увеличении утилизации глюкозы клетками, препарат обладает антиоксидантным эффектом (снижает активность процессов ПОЛ). В исследовании M.W. Elminger выявлено, что Актовегин уменьшает апоптоз (по активности каспазы-3), увеличивает число синаптических связей и дозозависимо уменьшает оксидативный стресс в нейронах.

Клиническая эффективность препарата Актовегин в лечении больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью выявлена в ряде двойных слепых плацебо-контролируемых, а также открытых исследований. Так, B. Saletu и соавт. в плацебо-контролируемом исследовании наблюдали пациентов с возрастными нарушениями памяти. Актовегин назначали по 250 мл 20% раствора в/в на протяжении 15 дней. Авторы отметили достоверное улучшение памяти, концентрации внимания, некоторых параметров мышления и самочувствия по сравнению с группой плацебо.

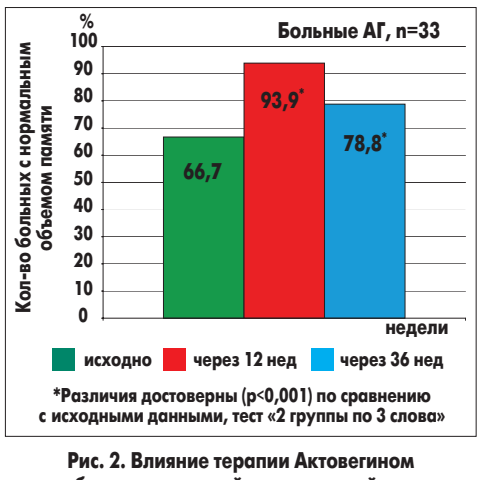

Рис. 2. Влияние терапии Актовегином на объем отсроченной слухоречевой памяти

W.M. Herrmann и соавт. в плацебо-контролируемом исследовании также пролечили 120 больных с болезнью Альцгеймера или мультиинфарктной деменцией (гипертонической энцефалопатией). Актовегин назначали по 250 мл 20% раствора 6 раз в первую неделю, затем 3 раза в неделю на протяжении следующих 3 нед. Было обнаружено уменьшение выраженности симптомов деменции и увеличение способности к самообслуживанию, что достоверно отличало Актовегин от плацебо.

В плацебо-контролируемом исследовании W.D. Oswald участвовали 128 больных с энцефалопатией легкой и средней степени тяжести. Актовегин назначали перорально 400 мг × 3 раза в течение 8 нед. В ходе исследования проводился анализ скорости выполнения когнитивных функций по шкале SCAG (шкала гериатрической оценки Sandoz). Выявлено увеличение скорости когнитивных процессов у 67% пациентов, участвовавших в исследовании, различия между препаратом Актовегин и плацебо были достоверными.

W. Jansen и соавт. наблюдали 120 больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью. Им назначали либо Актовегин 400 мг 3 раза в день, либо Актовегин 600 мг 3 раза в день перорально, либо плацебо в течение 12 нед. Авторы отмечают достоверное улучшение концентрации внимания, мышления в группе принимавших Актовегин, что достоверно отличало его от плацебо. Курсовое лечение препаратом снижает повышенную утомляемость, улучшает качество жизни и социальную активность пожилых пациентов. По тесту Паули, мозаичному тесту (одному из тестов HAWIE) и по всем клиническим симптомам (депрессия, чувство страха, головокружение, нарушения сна и т.д.) с высокой степенью статистической значимости было выявлено преимущество препарата Актовегин перед плацебо при лечении хронической цереброваскулярной недостаточности.

Препарат Актовегин обладает низкой токсичностью и хорошей переносимостью, что делает его применение безопасным у пожилого контингента пациентов. Единственным противопоказанием к применению этого лекарственного средства является гиперчувствительность. В большинстве исследований переносимость препарата оценивалась как «очень хорошая» и «хорошая». Случаи его отмены из-за плохой переносимости в клинических исследованиях наблюдались крайне редко. В нашем исследовании ни в одном случае не потребовалось отмены лекарственного средства. Нежелательные явления, связанные с приемом препарата Актовегин, зарегистрированы не были. Оценивая его эффективность в нашей работе, согласно результатам тестирования когнитивных функций установлено, что Актовегин обладает положительным и стойким терапевтическим эффектом на показатели памяти и внимания у больных АГ.

Таким образом, АГ представляет собой независимый и корригируемый фактор риска развития когнитивных нарушений и деменции. Применение нейрометаболической терапии у больных с АГ позволяет не только улучшить когнитивные функции пациентов, но и обеспечить лучшую приверженность к гипотензивной терапии и, следовательно, снизить риск сердечно-сосудистых осложнений и улучшить качество жизни. Полученные нами данные требуют дальнейшего исследования, однако на нынешнем этапе представляется целесообразным применение препарата Актовегин в комплексном лечении больных с АГ. Он хорошо переносится пациентами, сочетается с антигипертензивными средствами и улучшает показатели когнитивных функций.

Список литературы находится в редакции.

Медицинский алфавит.
Больница – все для ЛПУ, 4/2012.
АСТО-PUB-082014-060

Міністерство охорони здоров'я України
Міністерство молоді та спорту України
Міністерство освіти та науки України
Київська обласна державна адміністрація
Київська міська державна адміністрація
Національний Університет Фізичного Виховання і Спорту України
ДУ «Український медичний центр спортивної медицини МОЗ України»

sport forum 2014

28–30 листопада
НСК Олімпійський
ПЕРШИЙ ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ СПОРТФОРУМ

ПЕРШИЙ ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ СПОРТФОРУМ — ЦЕ МАСШТАБНИЙ НАУКОВО-МЕДИЧНО-ОСВІТНІЙ ПРОЕКТ ПРО:
• здоровий спосіб життя,
• підвищення якості життя та довголіття,
• реабілітацію після спортивних та бойових травм,
• спортивно-патріотичне виховання юнацтва і молоді.

• Майстер-класи та презентації спортивних шкіл, клубів, секцій, магазинів спортспорядження
• Активності для дітей та молоді. Змагання з різних видів спорту (професійного й любительського)
• Виставка спортивно-медично-туристичних товарів та послуг
• ЕСО кінозала та спортивні воркшопи
• Консультації лікарів
• Науково-практична конференція для лікарів
• Медичні лекції та майстер-класи для широкого кола слухачів

Науково-практична конференція для лікарів *«Здоровий спосіб життя, фізична культура, спорт. Актуальні питання спортивної медицини. Профілактика та реабілітація: фізична, медична, психологічна»* внесена до **Реєстру** З'їздів, Конгресів, Симпозіумів та НПК, що затверджений МОЗ і НАМН України **на 2014 р.**
Участь у НПК передбачає оргвнесок. Учасникам надається портфель з матеріалами та Сертифікат.
Заявки доповідей на НПК та майстер-класи для споживачів надсилати в оргкомітет до 30 жовтня 2014р.

ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ КОМІТЕТ • lav@sportforum.kiev.ua • www.sportforum.kiev.ua • 044 387 92 61

Міністерство Охорони здоров'я
Національна академія медичних наук України
Національна академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

6–8 листопада 2014 року
м. Київ вул. Дорогожицька, 9

ТРЕТІЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС
Інсульт та судинно-мозкові захворювання

1–5 ЛИСТОПАДА Навчальний курс
Ерготерапія в програмах нейрореабілітації.
Рекомендований для спеціалістів інсультних та реабілітаційних центрів неврологічних судинних відділень.
Реєстрація для участі в тренінгу до 15 жовтня

6 ЛИСТОПАДА Наукова сесія
Пленарна сесія «Організація надання медичної допомоги при інсульті: лікування, профілактика, реабілітація»
Засідання фахових клубів:
• «Клуб фахівців нейреабілітації»
• «Клуб фахівців тромболізису»

7 ЛИСТОПАДА Освітня сесія
Школи для фахівців:
• «Інсульт і атеросклероз»
• «Інсульт і артеріальна гіпертензія»
• «Інсульт і фібриляція передсердь»
Спеціалізовані тренінги:
• «Шкали в інсультології – європейський стандарт в роботі невролога»
• «Порушення ковтання після інсульту»

8 ЛИСТОПАДА Позапрограмна сесія
Мультидисциплінарний тренінг «Відновлення верхньої кінцівки у пацієнтів після інсульту: багато питань – декілька відповідей»
Генеральний медичний партнер заходу МЦ «Універсальна клініка «Оберіг»
Реєстрація для участі в сесії до 1 жовтня.

Takeda, Ближче до людей ARTERIUM, Boehringer Ingelheim, EVER NEURO PHARMA, MEDA, Фармак, OLFA Sales & Marketing, Оберіг, БХФЗ, ПАТ «Київський вітамінний завод», NORMAC PHARMA, IPSEN Innovation for patient care, SANOFI
Генеральний інформаційний партнер: МОРИОН
Інформаційні партнери: Український медичний часопис, Енциклопедія Аптека, Заславський, Здоров'я України, Медкнига, Therapia

Організатор конгресу
Українська Асоціація Боротьби з Інсультом
Запрошуємо всіх, кого цікавлять питання лікування, профілактики та реабілітації пацієнтів із судинно-мозковими захворюваннями, прийняти участь у роботі конгресу.
Інформація для учасників та реєстрація на сайті
www.uabi.org.ua

Конгрес «Інсульт та судинно-мозкові захворювання» проводиться згідно Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, затвердженого МОЗ і НАМН України

Оргкомітет: office@uabi.org.ua, тел./факс +380 (44) 222-78-31
Гуляєва Марина Віталіївна +380 (67) 465-56-61, mgulyayeva@gmail.com