

УДК 616.831-005.4-06:616.89-008.45/.47-085.22

А.В. ДЕМЧЕНКО^{1,2}, к. мед. н.; А.В. РЕВЕНЬКО¹, к. мед. н., доцент; А.О. ВОЛІК², к. мед. н./¹Запорізький державний медичний університет; ²Університетська клініка ЗДМУ/

Вплив препарату Метамакс на когнітивні функції у хворих на хронічну ішемію мозку

Резюме

Влияние препарата Метамакс на когнитивные функции у больных с хронической ишемией мозга

А.В. Демченко, А.В. Ревенко, А.А. Волик

Проведено дослідження клінічної ефективності препарату Метамакс у больних дисциркуляторної енцефалопатією з оцінкою його впливу на динаміку неврологічного статусу, стану когнітивних функцій і даних нейрофізіологічного обстеження (когнітивні викликані потенціали Р300). В роботі показано, що Метамакс підвищує ефективність лікування цефалгічного, вестибулярного і астеничного синдромів, покращує стан когнітивних функцій у больних дисциркуляторної енцефалопатії I і II стадій, що свідчить про можливість ефективної фармакотерапії на ранніх стадіях розвитку когнітивної дисфункції.

Ключевые слова: дисциркуляторна енцефалопатія, когнітивні функції, Метамакс

Summary

Metamax Influence on Cognitive Functions among Patients with Chronic Cerebral Ischemia

A.V. Demchenko, A.V. Reven'ko, A.A. Volik

The investigation of clinical efficiency of Metamax medication among patients with dyscirculatory encephalopathy with estimation of influence on the dynamics of neurological state, cognitive functions state and data of neurophysiologic investigation (cognitive evoked potentials P300) has been performed. It was proved that in action Metamax increased efficiency of treatment of cephalgic, vestibular and adynamic syndromes, increased improvement of cognitive functions state among patients with dyscirculatory encephalopathy of I and II stages, that means a possibility of pharmacological therapy at early stages of cognitive dysfunction development.

Key words: dyscirculatory encephalopathy, cognitive functions, Metamax

Одним із актуальних напрямів сучасної ангіоневрології є вивчення стану когнітивних функцій та можливості корекції їх розладів при цереброваскулярних захворюваннях (ЦВЗ). ЦВЗ в Україні знаходяться на 2–3-му місцях за частотою виявлення, поширеності серед населення, а також смертності в даному класі захворювань [9, 14]. За період 2000–2010 рр. кількість інсультів в Україні збільшилась в 1,6 разу, а всіх ЦВЗ – зросла з 3,4 до 4,5% [9]. Поширеність їх відбувається за рахунок збільшення хронічних, повільно прогресуючих форм ЦВЗ, що позначаються у вітчизняній літературі та клінічній практиці терміном «дисциркуляторна енцефалопатія» (ДЕ) [14]. У сучасній класифікації МКХ-10 термін «дисциркуляторна енцефалопатія» відсутній. Мають місце лише рубрики: I 67.2 Церебральний атеросклероз; I 67.3 Прогресуюча судинна лейкоенцефалопатія; I 67.4 Гіпертензивна енцефалопатія; I 67.8 Ішемія мозку (хронічна).

Дисциркуляторна енцефалопатія – це синдром багатоголищового (дифузного) ураження головного мозку, зумовлений хронічною судинною мозковою недостатністю та/або повторними епізодами гострих порушень мозкового кровообігу (дисгемія, транзиторна ішемічна атака, інсульт), який характеризується

повільним прогресуючим перебігом та розвитком поступово наростаючих дефектів функцій мозку [20].

Зростання поширеності когнітивних розладів (КР) пов'язане зі збільшенням частки людей похилого та старечого віку у популяції. Підвищення вимог до когнітивної сфери людини у сучасному суспільстві спонукають нейрофармакологів до пошуку нових засобів фармакотерапії [6–8]. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) у 2025 році чисельність людей віком понад 60 років перевищить 600 мільйонів, що становитиме 15% загальної кількості людей на земній кулі. Похилий вік є значним фактором ризику розвитку КР різного ступеня вираженості. При цьому спостерігається індивідуальна відмінність КР, зумовлена генетичними особливостями, несприятливими внутрішніми та зовнішніми чинниками, відмінностями вихідного інтелектуального рівня, супутньої соматичної патології [1]. За даними статистики 50–75% людей похилого віку скаржаться на погіршення пам'яті та зниження розумової працездатності [1, 8, 26].

Судинні фактори ризику сприяють розвитку як судинних КР, так і хвороби Альцгеймера, а усунення судинних факторів ризику може попереджати або сповільнювати прогресування КР [25].

Серед соціальних наслідків ЦВЗ одне з провідних місць посідає судинна деменція. ЦВЗ є другою за поширеністю причиною деменції та сприяють поглибленню когнітивного дефіциту при нейродегенеративних захворюваннях [6]. В останні роки велика увага у світовій літературі приділяється проблемі помірних (м'яких) когнітивних розладів (mild cognitive impairment, MCI) для опису порушень когнітивних функцій, проміжних між віковими їх змінами та деменцією [13, 21, 27]. Практична значимість концепції помірних КР визначається, насамперед, тим, що діагностика та своєчасне втручання саме на цій стадії можуть відстрочити розвиток деменції та поліпшити прогноз [8, 16, 24, 27]. Тому саме хворі з додементними КР є об'єктом перспективного терапевтичного втручання.

В діагностиці КР, окрім нейропсихологічного тестування, важливим є застосування сучасних інструментальних методів оцінки когнітивних функцій, які дозволяють отримати максимально об'єктивну інформацію на основі реєстрації безпосередніх відповідей, що пов'язані з реалізацією даних функцій, та оцінити динаміку КР під впливом лікування. До одного з таких методів відноситься реєстрація когнітивного викликаного потенціалу (КВП) P300 [3, 4].

Вперше використовувати КВП в оцінці КР запропонували D.S. Goodin та співавтори [22, 23]. В останній час методика КВП 300 активно використовується при вивченні різних захворювань, які супроводжуються КР [3, 4, 11, 28, 29]. Виявлення субклінічних КР у пацієнтів з ЦВЗ може використовуватися для визначення ризику розвитку судинної деменції.

Основні когнітивні складові КВП P300 мають значиму характеристику, що залежить від віку: зі збільшенням віку – подовжується латентний період P300 (ЛП) і зменшується його амплітуда. В нормі ЛП P300 збільшується з віком лінійно з крутизною 1,2 мс на рік; відповідно лінія регресії описується прямою за параметрами: $ЛП P300 = 1,2 \text{ мс/рік вік} + 287 \text{ мс}$. Криву залежності латентності P300 від віку називають «кривою старіння» [3]. Подовження латентного періоду P300 на 20–58 мс високо корелює з даними нейропсихологічного тестування, ступенем розширення шлуночків і тяжкістю перивентрикулярного лейкоареозу [29]. Латентний період P300 визначає швидкість розумового процесу [22, 28].

Порушення когнітивних та асоціативних функцій в умовах церебральної ішемії мають перебіг на фоні виражених структурних змін тканин головного мозку за рахунок пригнічення процесів біоенергетики, розвитку глутаматної ексайтотоксичності, гіперпродукції активних форм кисню, зниження активності антиоксидантних систем, активації апоптозу [2, 19]. Впровадження в практику нових класів фармакологічних засобів, що здатні впливати на різні ланки патогенезу та оптимізувати церебральний метаболізм, дозволяють призупинити прогресування ЦВЗ [15, 17]. Тому актуальним є застосування нейропротекторів, які поєднують у собі антиоксидантні, протиішемічні та ноотропні властивості [2, 19].

За своєю хімічною структурою мельдоній – 3-(2,2,2-триметилгідрозині) пропіонат – є структурним аналогом безпосереднього попередника карнітину – γ -бутиробетайну. Специфічна активність мельдонію зумовлена його здатністю гальмувати карнітин-залежне окиснення жирних кислот (ЖК), знижуючи вміст карнітину та його метаболічно активної фракції (ацилкарнітину) [18]. При зменшенні концентрації карнітину в цитозолі знижується і швидкість

транспорту вільних ЖК в мітохондрії, що, в свою чергу, сприяє відновленню транспорту вже продукованого АТФ у цитозоль. Підвищення концентрації вільних ЖК у цитозолі є своєрідним сигналом клітині про те, що їх окиснення з певних причин неможливе. На такий сигнал організм відповідає включенням механізмів окиснення глюкози – основного джерела енергії – для підтримання функціональної здатності тканини при ішемії. Антигіпоксична дія мельдонію зумовлена його здатністю гальмувати синтез ендогенного карнітину і тим самим інгібувати карнітин-залежне окиснення вільних ЖК, що зумовлює зменшення потреби тканин у кисні. Антиоксидантна дія препарату пов'язана, насамперед, з його здатністю запобігати накопиченню недоокиснених продуктів обміну вільних ЖК шляхом зниження вмісту вільного карнітину в тканині внаслідок пригнічення ферменту бутиробетагідроксилази, що регулює синтез карнітину. Знижується інтенсивність вільнорадикальних реакцій в мітохондріях, що зумовлює менше пошкодження мембран мітохондрії і збільшення синтезу АТФ [10, 12, 17, 18].

Таким чином, мельдоній має такий механізм дії: зниження інтенсивності окиснення ЖК в умовах ішемії, активація гліколізу для забезпечення енергії, фармакологічне тренування (вмикання компенсаторних механізмів – тренування шляхом пригнічення синтезу карнітину), індукція біосинтезу NO, вазоактивні ефекти шляхом зниження опору периферичних судин, антиагрегантний ефект за рахунок впливу на тромбоцити [5]. Механізм дії мельдонію визначає широкий спектр його фармакологічних ефектів [10, 12, 17, 18], він сприяє підвищенню працездатності, зменшує симптоми психічного і фізичного перенапруження.

Враховуючи перспективність застосування нейропротекції за рахунок антиоксидантної дії в терапії хронічної ішемії мозку в Університетській клініці Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ) було проведено дослідження, метою якого є визначення клінічної ефективності препарату Метамакс у хворих на ДЕ з оцінкою впливу на динаміку неврологічного статусу, стану когнітивних функцій та даних нейрофізіологічного дослідження (КВП P300).

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 70 хворих (37 жінок та 33 чоловіків) з ДЕ I та II стадій, що розвинулася на фоні артеріальної гіпертензії та/або атеросклерозу церебральних судин, віком від 43 до 74 років (середній вік – $54,63 \pm 1,78$ року). Діагностика ДЕ та основного судинного захворювання проводилася на основі вимог клінічного протоколу медичної допомоги хворим на ДЕ, затвердженого наказом МОЗ України від 17.08.2007 р. №487 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Неврологія».

Дослідження клінічної ефективності проводилося порівняльним методом. Хворі, які приймали препарат Метамакс в дозі 10 мл (1000 мг) внутрішньовенно протягом 10 днів, а потім по 250 мг тричі на добу впродовж 1 місяця, склали основну групу – 45 пацієнтів; контрольна група – 25 осіб. Всім хворим призначалася базисна терапія, що включала антигіпертензивні, гіполіпідемічні препарати, дезагреганти. Протягом курсу лікування виключалася терапія ноотропами та психотропами препаратами. Групи були співставними за віком, статтю, рівнем освіти, клінічною картиною захворювання.

Клінічна ефективність лікування ґрунтувалася на оцінці динаміки скарг, основних неврологічних синдромів, показників неврологічного статусу, даних нейропсихологічних тестів та КВП Р300 і оцінки ефективності лікування за шкалою загального клінічного враження (Clinical Global Impression Scale – CGI): де -3 – значне погіршення, -2 – помірне погіршення, -1 – мінімальне погіршення, 0 – без змін, +1 – мінімальне покращення, +2 – помірне покращення, +3 – значне покращення. Нейропсихологічне дослідження включало загальну оцінку динаміки психічної діяльності за Монреальською шкалою когнітивної оцінки (MoCA), тест малювання годинника, дослідження уваги за таблицями Шульте.

Дослідження КВП Р300 проводили на програмно-апаратному комплексі «Нейрон-спектр 4/ВПМ» (м. Івано-Франківськ, Російська Федерація). Дослідження слухових КВП здійснювали в ситуації випадково виникаючої події («Odd-ball» paradigm), тобто в умовах впізнання хворим значимого (цільового) рідкісного стимулу – тонування клацання (з частотою наповнення 2000 Гц) серед частих незначимих слухових стимулів (1000 Гц) з інтенсивністю стимулу 80–90 дБ, тривалістю 50 мс. Стимули надавалися бінаурально і виникали у псевдовипадковій послідовності з ймовірністю появи 30% для значимих та 70% для незначимих стимулів. Для реєстрації КВП використовували електроди С3 і С4, як референти – аурікулярні електроди А1/А2, для заземлення – електрод Fpz. Застосовували режекцію сигналу, який перевищував за амплітудою 100 мкВ. Основними показниками для аналізу отриманих даних були наявність когнітивної відповіді, латентний період та амплітуда Р300. Епоха аналізу – 750 мс.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми Statistika 6.0. Для визначення вірогідності різниці між середніми величинами використовували t-критерій Ст'юдента.

Результати та їх обговорення

В групі хворих, які приймали мельдоній, наприкінці лікування поліпшення загального стану відбулося у 84,4% хворих за рахунок покращення самопочуття, зменшення вираженості цефалгічного, вестибулярного та астеничного синдромів. В основній групі зменшився головний біль у 62,25% хворих, запаморочення – у 66,7%, підвищилася фізична та розумова працездатність у 88,9%, покращився сон – у 53,3%, зменшилася тривожність – у 60%. В групі порівняння зменшення головного болю та запаморочення відбувалося у 48,0% пацієнтів, підвищення фізичної та розумової працездатності – у 28,0%, зменшення тривожності – лише у 12,0%.

Вихідні дані нейропсихологічного тестування на початку лікування свідчили про наявність помірних КР у 57,8% хворих основної групи та легких КР – у 42,2%; у хворих контрольної групи – відповідно 52,0% та 48,0%. Після курсу лікування із застосуванням мельдонію покращилася загальна динаміка психічної діяльності, що виражалось у збільшенні загального балу за шкалою MoCA. Виявлено вірогідні відмінності між основною та контрольною групами за показниками тесту малювання годинника, підвищення активної уваги за таблицями Шульте у вигляді збільшення швидкості сенсомоторних реакцій та зменшення кількості помилок при виконанні завдання (таблиця).

Таблиця. Динаміка показників когнітивних функцій за нейропсихологічним тестуванням у динаміці лікування

Тест	Основна група (n=45)		Контрольна група (n=15)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Шкала MoCA, бали	25,07±1,02	27,95±1,01*	25,14±1,04	26,64±1,03
Тест малювання годинника, бали	7,12±0,42	8,43±0,34*	7,19±0,38	8,13±0,35
Таблиці Шульте, сек	72,92±4,56	58,9±3,98*	71,89±4,88	65,34±5,01

Примітка: * – p<0,05; MoCA – Монреальська шкала когнітивної оцінки.

Когнітивний комплекс Р300 є досить надійним показником змін когнітивних функцій під впливом лікування у зв'язку з тим, що він є параметром, який відображає процеси сприйняття та переробки отриманої інформації, а також показником, що характеризує оперативну пам'ять. Амплітуда Р300 прямо залежить від ступеня уваги та ємності оперативної пам'яті [3].

Вихідні показники КВП Р300 в обох групах були практично однаковими. Слід зауважити відсутність вірогідних змін порівняно із середньостатистичними показниками для різних вікових груп. При порівнянні даних нейрофізіологічного дослідження у хворих, які приймали мельдоній, та учасників контрольної групи виявлено вірогідне скорочення латентного періоду (рис. 1) та збільшення амплітуди КВП Р300 (рис. 2). Покращення параметрів КВП Р300 свідчить про поліпшення процесів впізнання та диференціювання, а також про збільшення обсягу оперативної пам'яті.

Отримані результати свідчать про значний позитивний вплив на процеси обробки інформації, оперативну пам'ять у хворих на ДЕ після курсу лікування препаратом Метамакс.

Проведено оцінку ефективності Метамаксу за шкалою загального клінічного враження (CGI). За шкалою CGI у 16 (55,6%) хворих, які приймали Метамакс, відмічено значне поліпшення, у 9 (31,1%) – помірне поліпшення, у 2 (8,9%) – мінімальне поліпшення, у 1 (4,4%) – відсутність змін.

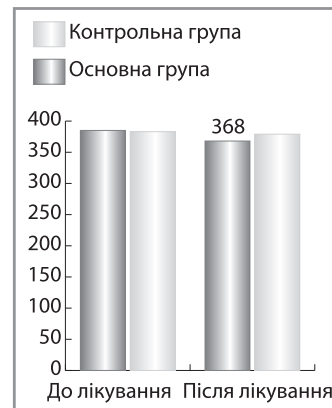


Рис. 1. Динаміка латентного періоду КВП Р300



Рис. 2. Динаміка амплітуди КВП Р300

Висновки

Таким чином, Метамакс підвищує ефективність лікування цефалгічного, вестибулярного та астенічного синдромів, сприяє підвищенню фізичної та розумової працездатності, покращенню сну та стану когнітивних функцій у хворих на ДЕ I та II стадій, що свідчить про динамічний характер порушень і можливість ефективної фармакотерапії саме на цих стадіях розвитку когнітивної дисфункції.

Результати проведеного дослідження свідчать про обґрунтованість включення препарату Метамакс у комплексну терапію хворих на хронічну ішемію мозку.

Список використаної літератури

1. Бачинська Н.Ю. Особливості когнітивної діяльності у хворих на гіпертонічну дисциркуляторну енцефалопатію з синдромом помірних когнітивних порушень / Н.Ю. Бачинська, О.В. Демченко, В.А. Холін, А.А. Шулькевич // *Матеріали XV Міжнародної конференції «Основні напрямки фармакотерапії в неврології» 24–26 квітня 2013 г., г. Судак.* – Судак, 2013. – С. 183–190.
2. Беленичев И.Ф. Рациональная нейропротекция / И.Ф. Беленичев, В.И. Черный, Ю.М. Колесник. – Донецк: ИД «Заславский», 2009. – 261 с.
3. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике / В.В. Гнездицкий. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 264 с.
4. Гнездицкий В.В. Когнитивные ВП и доказательная фармакотерапия когнитивных расстройств (начальных проявлений и деменции) / В.В. Гнездицкий, О.С. Корепина, А.В. Чацкая, С.Л. Тимербаева // *Материалы XV Международной конференции «Основные направления фармакотерапии в неврологии» 24–26 апреля 2013 г., г. Судак.* – Судак, 2013. – С. 197–200.
5. Головач І.Ю. Використання коректорів метаболізму на основі мельдонію дигідрату – сучасний підхід у комбінованій терапії ішемічних захворювань серця / І.Ю. Головач, О.М. Авраменко // *Ліки України.* – 2011. – №8 (154). – С. 68–72.
6. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / Под ред. Н.Н. Яхно. – М., 2002.
7. Дамулин И.В. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге / И.В. Дамулин, В.А. Парфенов, А.А. Скоромец, Н.Н. Яхно. В кн.: «Болезни нервной системы. Руководство для врачей» / Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульман (ред.). – М., 2003. – С. 231–302.
8. Захаров В.В. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом и старческом возрасте: диагностика и лечение / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно // *РМЖ.* – 2004. – №10. – С. 573–576.
9. Зозуля І.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні / І.С. Зозуля, А.І. Зозуля // *Укр. мед. часопис.* – 2011. – №5 (85). – С. 38–41.
10. Кальвинш И.Я. Милдронат – механизм действия и перспективы его применения / И.Я. Кальвинш. – Рига: ПАО Гриндекс, 2002. – 39 с.
11. Коберская Н.Н. Когнитивный потенциал P300 / Н.Н. Коберская // *Невролог. журн.* – 2003. – Т. 8, №6. – С. 34–42.
12. Михин В.П. Перспективы применения милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией / В.П. Михин, Ф.Е. Хлебодаров // *Рос. кардиол. журн.* – 2010. – №4 (84). – С. 158–168.
13. Мищенко Т.С. Значимость когнитивных нарушений в клинической практике невролога / Т.С. Мищенко // *Журнал клинических нейронаук. НЕЙРОН-РЕВЮ.* – 2007. – №4. – С. 2–3.
14. Мищенко Т.С. Новые мишени терапевтического воздействия у пациентов с хронической ишемией головного мозга / Т.С. Мищенко, И.В. Здесенко, А.В. Линская, В.Н. Мищенко // *Международ. невролог. журн.* – 2011. – №2 (40). – С. 7–17.
15. Мороз В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные подходы к лечению и профилактике / В.А. Мороз // *Провизор.* – 2008. – №9. – С. 20–23.
16. Маньковский Н.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений (mild cognitive impairment) у лиц старшего возраста / Н.Б. Маньковский, Н.Ю. Бачинская, В.А. Холин [и др.] // *Укр. невролог. журн.* – 2006. – №1. – С. 47–53.
17. Суслина З.А. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната / З.А. Суслина, М.Ю. Максимова, Т.Н. Федорова // *Врач.* – 2007. – №4. – С. 44–48.
18. Чекман И.С. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопротекции / И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, С.Б. Французова, Е.А. Нагорная. – К., 2009. – 155 с.
19. Черный В.И. Ишемия головного мозга в медицине критических состояний. Нейропротекция (Патофизиология, терминология, характеристика препаратов): Метод. рекоменд. / В.И. Черный, А.Н. Колесников, Г.А. Городник. – К., 2007. – 72 с.
20. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга / Е.В. Шмидт // *Журнал неврологии и психиатрии.* – 1985. – №9. – С. 1281–1288.
21. Яворская В.А. Подходы к исследованию когнитивных функций при цереброваскулярных заболеваниях и других органических поражениях головного мозга: обзор иностранной литературы / В.А. Яворская, Ю.В. Фломин, А.В. Гребенюк // *Международ. невролог. журн.* – 2008. – №2 (18). – С. 131–137.
22. Goodin D.S. Long latency event-related components of the auditory evoked potential in dementia / D.S. Goodin, K.S. Squires, A. Starr // *Brain.* – 1978. – Vol. 101. – P. 635–639.
23. Goodin D.S. Электрофизиологические различия у больных с двумя подтипами деменции / D.S. Goodin, M.J. Aminoff // *Brain.* – 1986. – Vol. 109. – P. 1103–1113.
24. De Haan E.H. Cognitive function following stroke and vascular cognitive impairment / E.H. De Haan, G.M. Nys, M.J.V. Van Zandvoort // *Curr. Opin. Neurol.* – 2006. – Vol. 19. – P. 559–564.
25. Launer L.J. Midlife blood pressure and dementia: The Honolulu-Asia aging study / L.J. Launer, G.W. Ross, H. Petrovich et al. // *Neurobiology of Aging.* – 2000. – Vol. 21. – P. 49–55.
26. Petersen R.S. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity / R.S. Petersen // *J. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 256. – P. 183–194.
27. Petersen R.S. Consensus on mild cognitive impairment / R.S. Petersen, J. Touchon // *Research and Practice in Alzheimer's Disease.* – 2005. – Vol. 10. – P. 24–32.
28. Polich J. P300 latency reflects the degree of cognitive decline in dementing illness / J. Polich, C. Ehlers, S. Otis et al. // *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* – 1986. – Vol. 63. – P. 138–144.
29. Tashibana H. Multimodal evoked potentials in Binswanger's disease and Alzheimer's disease / Tashibana H., Kawabata K., Takeda M. et al. // *Int. J. Neurosci.* – 1993. – Vol. 69. – P. 197–206.