

специфического ноотропного эффекта, который проявляется начиная со 2-й недели терапии. Обращают на себя внимание различия во времени возникновения, достоверного улучшения показателей кратковременной памяти на текущие события у больных анализируемых групп. Для пациентов 1-й группы это улучшение отмечено с 14-го дня, а для 2-й группы – с 28-го дня. Эти данные могут быть объяснены большей выраженностью ноотропного действия мексидола у пациентов молодого возраста с органическим поражением ЦНС травматического генеза, а также большей тяжестью и, соответственно, определенной резистентностью, торпидностью мнестических расстройств у пожилых больных с органическим поражением ЦНС сосудистого генеза.

Следовательно, полученные клинические данные подтверждают результаты экспериментальных исследований о наличии у мексидола ноотропного эффекта, а также позволяют полагать, что терапевтически значимым является и ноотропное и транквило-активирующее действие.

Одним из важных аспектов действия психотропных препаратов является их влияние на показатели психофизиологического состояния, отражающие отдельные параметры когнитивных функций и имеющие существенное значение для достижения эффективности терапии. При оценке динамики психофизиологического состояния у исследуемых больных при применении мексидола (рис. 3) выявлено достоверное улучшение показателей процента ошибок в реакции выбора, внимания (объем и устойчивость), памяти, простой зрительно-моторной реакции и интегрального показателя успешности операторской деятельности. Значительно улучшались также параметры реакции на движущийся объект и реакции выбора при минимальной динамике показателя процента точных попаданий в РДО. Значимых различий по влиянию мексидола

на психофизиологическое состояние больных с органическим поражением ЦНС травматического и сосудистого генеза не выявлено.

Анализ терапевтической эффективности мексидола у исследуемых групп пациентов показал, что при его применении эффективность терапии у больных с органическим поражением ЦНС травматического генеза была несколько выше, чем у больных с органическим поражением ЦНС сосудистого генеза (66,7 и 61,5% соответственно).

Отмеченные нежелательные явления при терапии мексидолом были единичными, кратковременными и слабо выраженными: миорелаксация у 7 (23%) человек, головная боль у 7 (23%), нарушение координации у 1 (3%), подъем артериального давления у 4 (13%), дневная сонливость у 3 (10%), нарушение ночного сна у 1 (3%) пациента.

Заключение

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что по спектру психотропной активности мексидол можно отнести к особой группе препаратов, сочетающих анксиолитическое, активирующее и ноотропное действие. Выявленное положительное влияние мексидола на невротоподобные расстройства, нарушения внимания, памяти и познавательной деятельности при хорошей переносимости препарата позволяют полагать возможность и перспективность его применения при умеренных когнитивных нарушениях различного генеза, в том числе при наличии в клинической картине церебрастенических и тревожных нарушений, а также при терапии психоорганических расстройств в геронтопсихиатрической практике.

Список литературы можно посмотреть на нашем сайте в Интернете: www.consilium-medicum.com

Перспективы применения препарата Пантогам актив® у больных с астеническими расстройствами

Л.С.Канаева, Т.И.Вазагаева, В.В.Ястребова

ФГУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П.Сербского» Росздрава, Москва

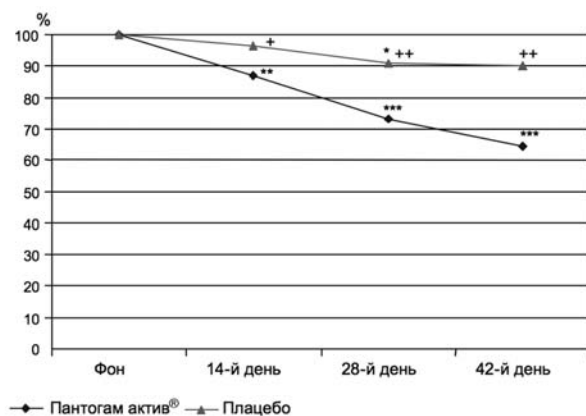
Проблема лечения астенических расстройств в 21 веке становится все более актуальной. Увеличивающиеся нагрузки, убыстряющийся темп жизни, растущий поток информации, тяжким бременем ложится на плечи современного человека. Далеко не все способны самостоятельно справиться с подобной нагрузкой, что неминуемо приводит к появлению астенических состояний. В основном это объясняется тем, что астеническое состояние является базовым для большинства психических расстройств и нередко если не определяет основную психофизиологическую симптоматику, то предшествует ей или завершает течение болезни. В связи с этим астении в международных классификациях психических расстройств либо представлены как самостоятельные нозологические единицы (например, неврастения и органическое астеническое расстройство), либо достаточно широко встречаются в других диагностических рубриках, например в аффективных расстройствах («депрессии истощения»), шизофеническом расстройстве («аутохтонная астения») или расстройствах личности («астеническая психопатия») и т.д. [1–3].

Большое многообразие патогенетических механизмов развития астенических состояний способствовало формированию разных подходов к ее лечению и использованию лекарственных препаратов разных классов (психостимуляторов, ноотропов, антидепрессантов, транквилизаторов и т.д.), которые не всегда эффективно воздействуют на разные регистры астенической симптоматики при пограничной психической и соматической патологии [1–3]. Однако в медицинской практике наиболее часто назначаемыми лекарственными средствами для терапии астений являются ноотропные препараты, которые осуществляют целенаправленное фармакологическое воздействие на когнитивные функции и проявления психического и неврологического дефицита за счет активирующего специфического влияния на высшие интегративные функции мозга [4, 5].

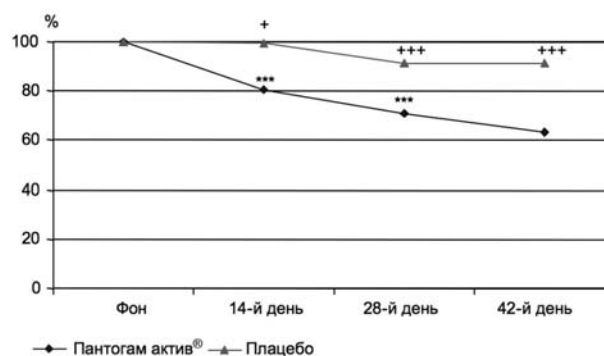
В медицинской практике уже многие годы с успехом применяется оригинальный отечественный препарат «Пантогам». В настоящее время «Пантогам» производит компания «ПИК-ФАРМА» (Россия). По химической структуре он представляет собой кальциевую соль D(+)-панто-

Рис. 1. Динамика общего балла по шкале MFI.

Различия по сравнению с фоном: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$.
Различия между группами: * $p<0,01$, ** $p<0,001$.

**Рис. 2. Динамика фоновых показателей по субшкале общей астении опросника MFI.**

Различия по сравнению с фоном: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$.
Различия между группами: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$.



ил-γ-аминомасляной кислоты и является высшим гомологом D(+)-пантотеновой кислоты (витамина B₅), в которой β-аланин замещен на γ-аминомасляную кислоту [6, 7].

В 2008 г. появился новый препарат – Пантогам актив®, который по химической структуре представляет собой рацемат – смесь равных количеств кальциевой соли D(+)-пантоил-γ-аминомасляной кислоты и ее L-изомера. На основании ряда теоретических предпосылок и экспериментальных наблюдений выявлено, что данные изомеры дополняют действие друг друга и тем самым способствуют повышению терапевтической эффективности.

Так, в экспериментах на животных установлено, что Пантогам актив® обладает способностью устранять амнезию условного рефлекса пассивного избегания, улучшать обучение условному рефлексу пассивного избегания и оптимизировать сложное экстраполяционное поведение избегания. Также данный препарат демонстрирует отчетливый и статистически достоверный противосудорожный эффект на разных моделях судорог (антагонизм с коразолом, бикикуллином, максимальный электрошок). Пантогам актив® малотоксичен при однократном и длительном введении. При введении внутрь белым мышам 50% летальная доза составляет 8–9 г/кг, а для белых крыс превышает 3,5 г/кг. Применение препарата в течение 1 мес в терапевтических и субтерапевтических дозах не влияет на состояние периферической системы крови и внутренних органов.

Клиническое исследование, проведенное в ФГУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П.Сербского» и НИИ психиатрии, показало отчетливую эффективность и безопасность Пантогама актив® у больных с когнитивными расстройствами и астено-

невротической симптоматикой как в результате органических заболеваний головного мозга разного генеза,

так и в структуре невротических расстройств (40 больных). В процессе курсового лечения (42 дня) выявлено,

что препарат обладает когнитотропным действием (улучшает базовые показатели когнитивной деятельности – кратковременную и долговременную память, объем и концентрацию внимания), антиастеническим, активирующим и легким анксиолитическим действием. Побочные эффекты у Пантогама актив® развивались редко и были представлены шумом в голове, сонливостью, легкими и кратковременными нарушениями сна.

Однако в соответствии с современными требованиями к клиническим исследованиям новых лекарственных средств (GCP) перед внедрением в клиническую практику

требуется проведение рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности Пантогама актив® у больных с астеническими расстройствами.

Целью данного исследования явилась сравнительная оценка эффективности и переносимости препарата Пантогама актив® и плацебо у больных с астеническими расстройствами органического и невротического генеза.

В исследование, которое проводилось в Отделе пограничной психиатрии ФГУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П.Сербского», включались больные с диагнозом «неврастения или органическое астеническое расстройство» (по МКБ-10) в возрасте от 18 до 65 лет, подписавшие информированное согласие на участие в данном исследовании. Критериями исключения служили состояние психомоторного возбуждения, наличие бредовой и галлюцинаторной симптоматики, делириозных нарушений, проявлений спутанности, соматические и неврологические заболева-

Таблица 1. Демографическая характеристика больных в исследуемых группах

Показатель	Пантогам актив®	Плацебо
Средний возраст, годы	48,3±10,8	46,1±11,9
Мужчины, чел	13 (50%)	6 (30%)
Женщины, чел	13 (50%)	14 (70%)

Таблица 2. Распространенность НЯ в исследуемых группах

Препарат	НЯ	Доза, мг/сут					Всего
		900			1500–2100		
		14-й день	28-й день	42-й день	28-й день	42-й день	
Пантогам актив®	Тошнота	2					2
	Головная боль	3	1	1	2		7
	Трудность засыпания				2	1	3
Плацебо	Головокружение	1			1	1	3
	Дневная сонливость	1					1
	Тошнота	1			1	1	3
	Головокружение	3			1	1	5
	Раздражительность				1		1
	Головная боль				1	1	2

Рис. 3. Динамика общего балла по субшкале психической астении опросника MFI.

Различия по сравнению с фоном: * $p<0,01$, ** $p<0,001$.
Различия между группами: * $p<0,05$, ** $p<0,001$.

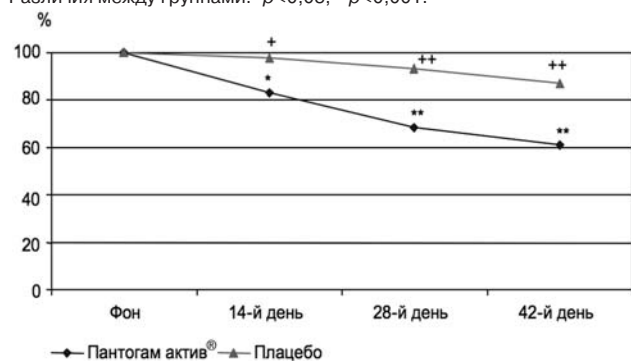


Рис. 5. Динамика показателей субшкалы пониженной активности опросника MFI.

Различия по сравнению с фоном: * $p<0,05$, ** $p<0,001$.
Различия между группами: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$.

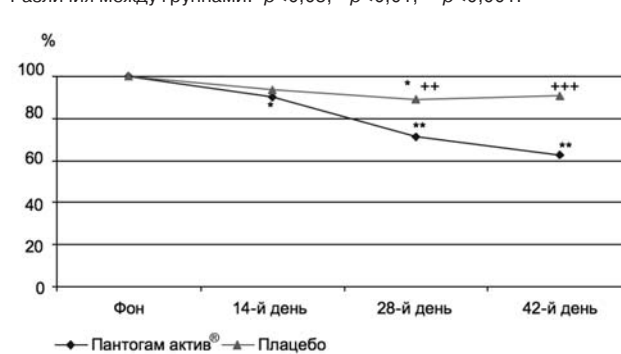


Рис. 4. Динамика показателей субшкалы физической астении опросника MFI.

Различия по сравнению с фоном: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$.
Различия между группами: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$.

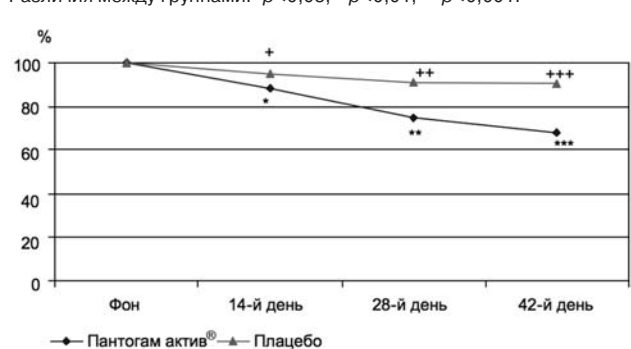
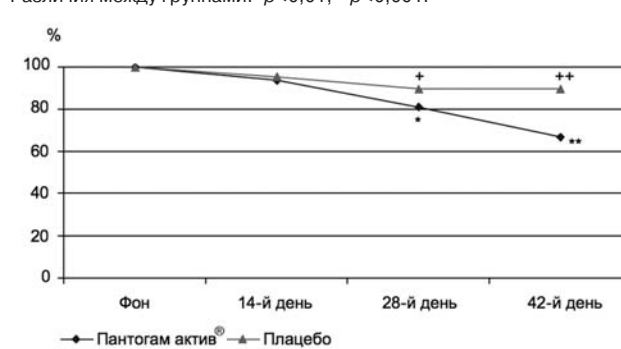


Рис. 6. Редукция показателей субшкалы снижения мотивации опросника MFI.

Различия по сравнению с фоном: * $p<0,01$, ** $p<0,001$.
Различия между группами: * $p<0,01$, ** $p<0,001$.



ния в стадии обострения, стойкая инсомния, хронический алкоголизм, лекарственная и наркотическая зависимость, беременность и период лактации, непереносимость исследуемых препаратов, отказ больного от участия в данном исследовании или его участие в других клинических испытаниях. Условиями прекращения участия в исследовании были отказ пациента от продолжения терапии, ухудшение состояния или выраженные побочные эффекты.

Всем больным исследуемые препараты назначали в виде монотерапии в течение 6 нед. Терапевтические дозы Пантогама актив® или плацебо находились в диапазоне 0,9–2,1 г/сут.

Социально-демографические и клинические данные, несмотря на небольшие различия в изучаемых группах, свидетельствовали о репрезентативности наблюдений, что позволило провести сравнительный анализ эффективности и переносимости проводившейся терапии. Всего были включены 56 пациентов, которые рандомизированно с использованием двойного слепого метода распределялись на две группы: в 1-й группе Пантогама актив® (26 больных, средний возраст $48,9 \pm 12,7$ года) и во 2-й – получали плацебо (20 больных, средний возраст $46,1 \pm 11,9$ года). Процентное соотношение мужчин и женщин в группе Пантогама актив® было одинаковым (13 мужчин и 13 женщин), а в группе плацебо отмечалось явное численное преимущество женщин – 70% (6 мужчин, 14 женщин; табл. 1).

В обеих группах преимущественно диагностировалось органическое астеническое расстройство. Так, в группах Пантогама актив® и плацебо невращения встречалась у 38,5% (10 человек) и 45% (9 человек) больных, а органическое астеническое расстройство – у 61,5% (16 человек) и 55% (11 человек) случаев соответственно. На клиническом уровне астенический синдром в первую очередь характеризовался явлениями физической и психической утомля-

емости, истощаемостью, раздражительной слабостью и снижением уровня активности в виде дефицита бодрости, энергии, мотивации. Также у пациентов выявлялись инсомнические, соматовегетативные, аффективные и тревожные нарушения, которые нередко усугубляли динамику астенических расстройств и способствовали снижению социального функционирования больных (снижение работоспособности, межличностных контактов). Средняя длительность астенического состояния составила в группах Пантогама актив® и плацебо 4,9 мес.

Двум пациентам, принимавшим ноотропные/вазоактивные препараты, был проведен 7-дневный период «wash-out». В остальных случаях предшествующая терапия не проводилась в течение 6 мес и более до включения в исследование. В качестве сопутствующей терапии допускалось назначение гипотензивных (энап, нормодипин, индапамид, лозап, нолипрел, диротон, престариум), кардиотропных (курантил, конкор) и других соматотропных препаратов (L-тироксин, диабетон). Количество пациентов, принимавших препараты указанных классов, составило в группе Пантогама актив® – 2, плацебо – 3 человека.

Состояние больных оценивалось до начала лечения, на 14, 28 и 42-й день. В исследовании применяли клинико-психопатологический и психометрический методы с использованием субъективной шкалы оценки астении (MFI-20), опросника для выявления признаков вегетативных изменений Вейна (А.М.Вейн, 1991), опросника по оценке нетрудоспособности Д.Шихана, теста кодирования символов (BACS symbol coding task) для краткой оценки когнитивных функций (Keefe, 1999). Оценка переносимости проводилась путем регистрации нежелательных явлений с помощью листа перечня побочной симптоматики в индивидуальной регистрационной карте пациента. При фо-

Рис. 7. Динамика показателей вегетативной дисфункции опросника Вейна.

Различия по сравнению с фоном: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.
Различия между группами: * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$.

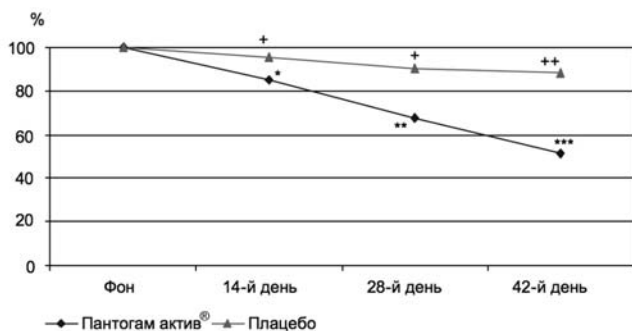


Рис. 8. Улучшение показателей при оценке когнитивных функций по шкале BACS.

Различия по сравнению с фоном: * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$.
Различия между группами: * $p < 0,001$.

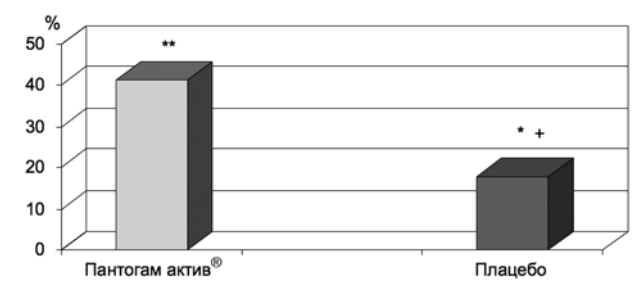


Рис. 9. Динамика показателей по шкале нетрудоспособности Шихана.

Различия по сравнению с фоном: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$.
Различия между группами: * $p < 0,001$.

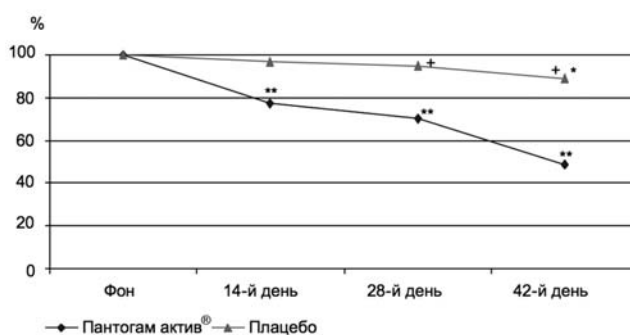
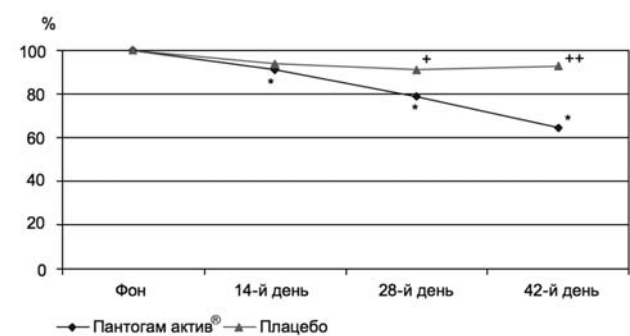


Рис. 10. Редукция общего балла по шкале MFI при невращении.

Различия по сравнению с фоном: * $p < 0,01$,
Различия между группами: + $p < 0,05$, ++ $p < 0,01$.



новом обследовании проводились физикальное обследование, оценка лабораторных показателей крови и мочи и электрокардиографическое исследование. Статистический анализ результатов производился с помощью программы SPSS 11.0.

В группе плацебо причиной отказа больных от лечения явилось отсутствие эффекта (2 пациента), в то время как в группе Пантогама актив® выбыл всего 1 больной по социальной причине (отмечен позитивный эффект от проводимой терапии).

Эффективность терапии оценивалась по степени редукции психопатологической симптоматики в процессе курсового лечения по шкале астенической симптоматики MFI (рис. 1). Статистически достоверные различия уменьшения общего балла по шкале MFI по сравнению с фоном от-

мечались на 14-й день терапии в группе Пантогама актив®, в то время как в группе плацебо они наблюдались лишь на 28-й день лечения. В дальнейшем темпы редукции психопатологической симптоматики в группе активного лечения сохранялись, а в группе плацебо замедлялись. Достоверные различия между группами Пантогама актив® и плацебо регистрировались, начиная с 14-го дня, и сохранялись на протяжении всего лечения. К концу курса лечения в группе Пантогама актив® симптомы астении уменьшились на 35,6%, а в группе плацебо – лишь на 10%.

Анализ динамики симптомов астении по субшкалам общей, физической и психической астении, а также пониженной активности и сниженной мотивации по шкале MFI, также продемонстрировал существенные преимущества Пантогама актив® по сравнению с плацебо.

Рис. 11. Редукция общего балла по шкале MFI при ОА.

Различия по сравнению с фоном: * $p<0,05$, ** $p<0,01$.
Различия между группами: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$.

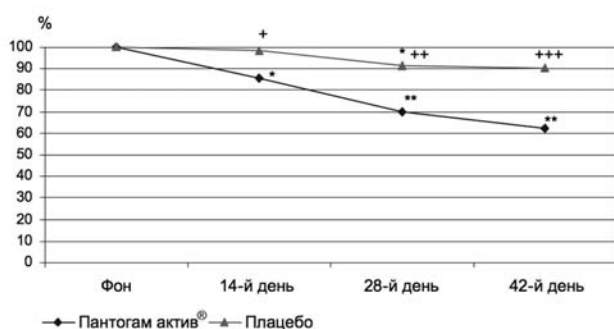


Рис. 14. Редукция баллов по шкале самооценки степени социальной дезадаптации Шихана при неврастении.

Различия по сравнению с фоном: * $p<0,05$, ** $p<0,01$.
Различия между группами: * $p<0,05$, ** $p<0,01$.

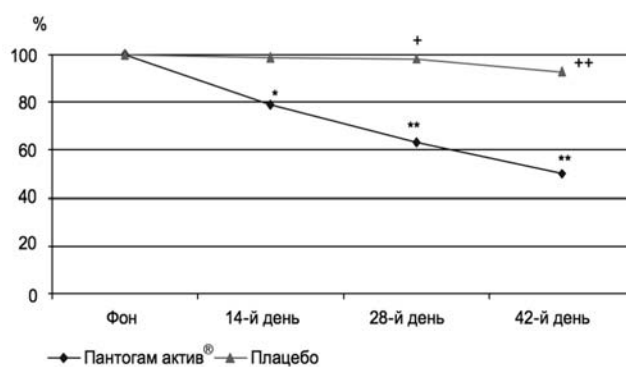


Рис. 12. Редукция вегетативной дисфункции, оцениваемой по опроснику Вейна, при неврастении.

Различия по сравнению с фоном: * $p<0,05$.
Различия между группами плацебо: * $p<0,05$.

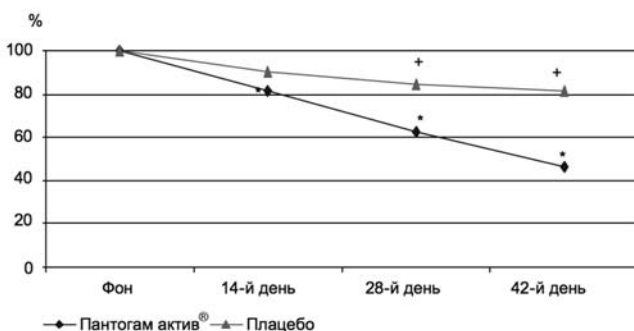


Рис. 15. Редукция баллов по шкале самооценки степени социальной дезадаптации Шихана при ОА.

Различия по сравнению с фоном: * $p<0,05$, ** $p<0,01$.
Различия между группами: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$.

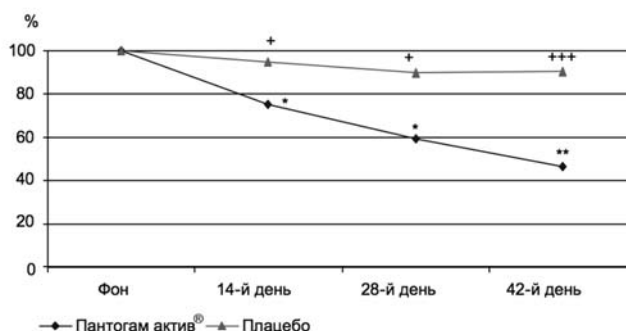


Рис. 13. Редукция вегетативной дисфункции, оцениваемой по опроснику Вейна, при ОА.

Различия по сравнению с фоном: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$.
Различия между группами: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$.

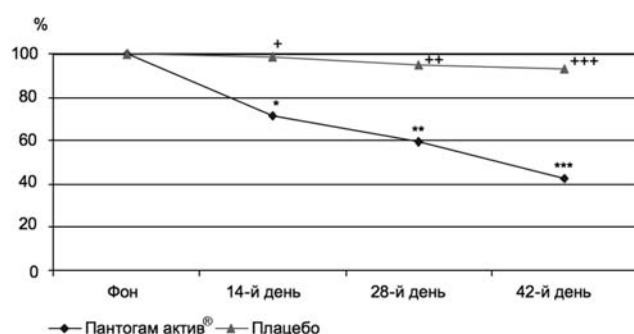
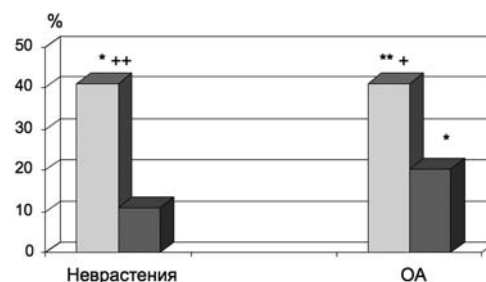


Рис. 16. Динамика когнитивных функций по шкале BACS в исследуемых группах при неврастении и ОА.

Различия по сравнению с фоном: * $p<0,05$, ** $p<0,001$.
Различия между группами: * $p<0,05$, ** $p<0,01$.



Так, по субшкалам общей, психической и физической астении статистически значимые различия по сравнению с фоновыми показателями в группе Пантогама актив® регистрировались уже на 14-й день лечения и становились более выраженными к концу исследования (**рис. 2, 3, 4**). При анализе динамики субшкал общей, психической и физической астении в группе плацебо отмечалась незначительная динамика фоновых показателей: достоверные различия по сравнению с фоном наблюдались лишь по субшкале физической астении. Статистические различия между группами Пантогама актив® и плацебо регистрировались в течение всех визитов.

Что касается динамики показателей субшкал пониженной активности и мотивации шкалы MFI, то улучшение этих показателей в группе Пантогама актив® достигало статистически достоверных различий по сравнению с фоновыми показателями только на 28-й день лечения ($p < 0,001$; **рис. 5**). Дальнейшая положительная динамика в группе Пантогама актив® сохранялась до окончания лечения. В группе плацебо статистические различия с фоновыми показателями обнаружены по субшкале снижения активности на 28-й день терапии ($p < 0,05$), в то время как по субшкале мотивации статистически достоверные различия по сравнению с фоновыми показателями не выявлены (**рис. 6**). Начиная с 28-го дня терапии регистрировались достоверные различия между группой плацебо и группой активной терапии (на 28-й день $p < 0,01$, на 42-й день $p < 0,001$).

Таким образом, статистически значимая редукция выраженности симптомов астении в группе Пантогама актив® по сравнению с плацебо позволяет выделить в спектре клинической активности этого препарата отчетливое антиастеническое действие.

Улучшение показателей вегетативной дисфункции в группе Пантогама актив® наблюдалось с 14-го дня лечения ($p < 0,05$; **рис. 7**). Причем положительная динамика усиливалась в течение курсового лечения. В то же время в группе плацебо отмечался лишь незначительный положительный эффект, который не достигал достоверных различий по сравнению с фоновыми показателями. Статистические различия между группой плацебо и активной терапии отмечались в течение всего периода лечения (14-й и 28-й дни – $p < 0,01$, 42-й день – $p < 0,001$).

Позитивный ответ в отношении показателей вегетативной дисфункции позволяет сделать вывод о наличии у Пантогама актив® в спектре клинической активности вегетостабилизирующего эффекта.

Статистически достоверное улучшение когнитивных функций отмечено в обеих группах (**рис. 8**). Однако более отчетливый эффект наблюдался в группе Пантогама актив®. К концу лечения при назначении Пантогама актив® когнитивные функции улучшились на 40%, а в группе плацебо – только на 15%. При этом статистически достоверные различия выявлялись не только по сравнению с фоновым значением, но и между группами активной терапии и плацебо.

Улучшение показателей социальной адаптации больных по сравнению с фоновым значением в большей степени происходило при назначении Пантогама актив® (начиная с 14-го дня $p < 0,001$), чем в группе плацебо (на 42-й день $p < 0,05$; **рис. 9**). Начиная с 28-го дня различия между группами становились статистически значимыми ($p < 0,001$).

Анализ эффективности Пантогама актив® выявил достоверные различия уменьшения общего балла по шкале MFI по сравнению с фоном в группе активной терапии при неврастении и органической астении (ОА), начиная с 14-го дня лечения ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно; **рис. 10, 11**). В группе плацебо редукция симптомов астении была

незначительной как при неврастении, так и при ОА, и не достигала статистически значимого уровня. При неврастении статистически значимые различия между группами регистрировались с 28-го дня (28-й день $-p < 0,05$, 42-й день $-p < 0,001$), а при ОА – с 14-го дня лечения (14-й день $-p < 0,05$, 28-й день $-p < 0,01$, 42-й день $-p < 0,001$). К окончанию лечения при неврастении в группе Пантогама актив® симптомы астении редуцировались на 35,5%, а в группе плацебо – только на 7,4%, при ОА – на 38% и 10% соответственно.

Улучшение показателей симптомов вегетативной дисфункции при неврастении выявляло начало терапевтического эффекта в группе Пантогама актив® на 28-й день ($p < 0,05$), а при ОА – уже на 14-й день терапии ($p < 0,05$; **рис. 12, 13**). В группе плацебо вегетостабилизирующий эффект был незначительным как при неврастении, так и при ОА, и достоверных различий с фоновыми показателями не выявлено. Статистически достоверные различия между группой активной терапии и плацебо при неврастении отмечались с 28-го дня лечения ($p < 0,05$), а при ОА с 14-го дня ($p < 0,05$). К концу терапии при психогенной астении симптомы вегетативной дисфункции уменьшились в группе Пантогама актив® на 53,3%, в группе плацебо – на 18,4%, а при ОА – на 57,7 и 6,7% соответственно.

Улучшение показателей социальной адаптации при неврастении (**рис. 14**) и органическом астеническом расстройстве (**рис. 15**) были также более выраженными в группе Пантогама актив®. Статистически достоверные различия между группой активной терапии и плацебо при неврастении регистрировались на 28-й день ($p < 0,05$), а при ОА – на 14-й день ($p < 0,05$).

Динамика показателей улучшения когнитивных функций в группе Пантогама актив® была практически одинаковой при неврастении и ОА (**рис. 16**), и наблюдались достоверные различия между группой активной терапии и плацебо ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно).

При оценке нежелательных явлений (НЯ) следует отметить высокую переносимость Пантогама актив® (10 случаев; **табл. 2**). Можно отметить, что число и выраженность НЯ в группе активной терапии были сопоставимы с таковыми в группе плацебо (7 случаев). Выявлялись такие НЯ, как головная боль, головокружения, трудности засыпания, повышение артериального давления и дневная сонливость. Данные НЯ купировались самостоятельно и не требовали медикаментозной коррекции. Ни один пациент не отказался от терапии по причине НЯ.

Таким образом, проведенное исследование показало достоверное превосходство Пантогама актив® над плацебо в эффективности лечения астенических расстройств невротического и органического генеза. В спектре психофармакологической активности Пантогама актив® выявлены антиастенический, активизирующий, когнитотропный и вегетотропный эффекты. Препарат демонстрирует ранний (на 14-й день) ответ на терапию, отражающийся в улучшении показателей всех составляющих компонентов астенического симптомокомплекса. Он хорошо переносится больными. НЯ ограничиваются головной болью, трудностями засыпания, повышением артериального давления и дневной сонливостью, которые купируются самостоятельно и не требуют отмены препаратов. Пантогам актив® продемонстрировал высокую эффективность при терапии астенических расстройств разного генеза, с некоторым преимуществом действия при ОА. Пантогам актив® повышает уровень социальной адаптации больных, влияя на сферу работоспособности и ежедневного функционирования, улучшает межличностные связи, повышает мотивацию.

Список литературы можно посмотреть на нашем сайте в Интернете: www.consilium-medicum.com.