

Кроткова О.А., Акулов М.А., Захаров В.О. Нейропсихологический анализ действия ингибиторов холинэстеразы на когнитивные процессы // *Психологический журнал* Международного университета природы, общества и человека «Дубна». – 2011. – № 3. <http://www.psyanima.ru>.

Нейропсихологический анализ действия ингибиторов холинэстеразы на когнитивные процессы

О. А. Кроткова, М. А. Акулов, В. О. Захаров

В исследовании участвовала группа из 20 больных с хронической ишемией мозга сосудистого генеза и устойчивыми когнитивными нарушениями, в возрасте от 52 до 78 лет. Состояние высших психических функций оценивалось при помощи стандартизованного нейропсихологического исследования с системой баллов. Первый месяц наблюдения являлся контрольным – больные получали симптоматическую, чаще всего – антигипертензивную, терапию. На втором и третьем месяцах наблюдения к этой терапии добавлялся препарат реминил (постепенное увеличение дозы от 4 до 16 мг в день). Во время контрольного периода наблюдения сколько-нибудь значимых изменений психического статуса больных отмечено не было. На фоне приема реминила состояние высших психических функций менялось, однако эти изменения не были однородными. Наиболее выраженную положительную динамику претерпевали показатели общей активности, целенаправленности и контролируемости поведения. Улучшались показатели во всех заданиях, оценивающих устойчивость внимания и удержание программ деятельности. Еще одна группа симптомов, имевших отчетливую тенденцию к регрессу, была связана с состоянием праксиса. Эти акценты в спектре действия ингибиторов холинэстеразы на психическую сферу больных подтверждают неоднородность распределения холинэргических проекций в мозге и возможность специфичных изменений на фоне лечения препаратами этой группы. Лонгитюдное наблюдение за больными позволило обсуждать проблему комплексности реабилитационных воздействий – изменение качества жизни пациентов, помимо осуществлявшегося лечения, было связано с изменением установок ближайшего социального окружения.

Ключевые слова: *дефекты когнитивной сферы, нейропсихологическое исследование, антихолинэстеразные препараты, комплексность реабилитационных воздействий.*

Положительный клинический эффект действия антихолинэстеразных препаратов на когнитивную сферу больных различных нозологических групп представлен в многочисленных работах [1, 2, 3, 6, 11, 12, 13, 17,18]. Известно, что ацетилхолин является нейромедиатором, модулирующим возбуждающие и тормозные системы передачи нейронного сигнала. Во многих исследованиях обосновывается его ключевая роль в поддержании нормального уровня бодрствования, внимания и памяти [5, 8, 10, 14, 16, 19]. Клинический эффект ингибиторов холинэстеразы достигается за счет торможения активности синаптической ацетилхолинэстеразы. К этому типу лекарственных средств относят физостигмин, такрин, донепезил, ривастигмин, амиридин (нейромидин) и галантамин (реминил). Хотя эти вещества отличаются по селективности центрального действия и ряду дополнительных эффектов, их принципиальный клинический эффект однороден. В данной работе проведен анализ действия на когнитивные процессы препарата реминил (ЯнсенСилаг).

Несмотря на имеющиеся клинические исследования, большинство авторов сходится во мнении о том, что как специфика когнитивных перестроек на фоне лечения, так и наши фундаментальные знания о нейрохимических основах протекания психических процессов, еще далеки до полной завершающей картины. Поэтому задачей настоящего исследования было, с одной стороны, изучение терапевтических эффектов названного препарата, а с

другой – попытка приблизиться к более полному пониманию роли холинэргической медиаторной системы в обеспечении психической деятельности человека.

Отдельным вопросом подобного рода исследований является выбор методик психологического тестирования. Должна учитываться тяжесть когнитивных нарушений. Дементный больной и больной с минимальными когнитивными затруднениями не могут исследоваться при помощи одних и тех же заданий. Необходимую для данной ситуации гибкость позволяют проявить пробы нейропсихологического исследования, нацеленные на выделение факторов, лежащих в основе тех или иных нарушений. Кроме того, нейропсихологические исследования, основанные на учении А.Р. Лурия, позволили показать участие различных структур мозга в обеспечении психических процессов [7, 9 и др.]. Можно надеяться, что методология нейропсихологического подхода позволит со временем сформировать теоретические представления и о нейрохимическом уровне организации высших психических функций.

Среди публикаций, обосновывающих положительное действие того или иного нейротропного препарата на когнитивную сферу, преобладают работы, базирующиеся на статистическом анализе тестовых показателей в разных группах больных (как правило, сравниваются «основная группа», получающая оцениваемый препарат, и «контрольная», получающая плацебо). Однако, несмотря на распространенность этой схемы исследований, она обладает рядом недостатков. Во-первых, для сравнения динамики когнитивных функций трудно подобрать идентичные группы больных. Часто оказываются неучтенными факторы, которые не поддаются какой-либо регламентации, однако могут оказывать решающее значение на конечный результат лечения (например, фактор социального окружения пациента, участия родственников в коррекционных занятиях по преодолению имеющихся у больного когнитивных дефицитов). Во-вторых, весьма трудно унифицировать период, предшествующий оцениваемому лечению, учесть отдаленные эффекты проводившейся ранее терапии. В-третьих, неправомерно «выносить за скобки» интенсивность спонтанных изменений (положительных и отрицательных), связанных с течением собственного патологического процесса больного.

Метод

В данной работе для изучения спектра действия медикаментозного препарата на когнитивную сферу больных мы решили воспользоваться другой экспериментальной моделью. Составить группу из пациентов в «холодном» периоде заболевания. В периоде, когда сколько-нибудь отчетливые положительные изменения психического статуса отсутствуют. Объективизировать этот период в виде месяца «контрольного» наблюдения с идентичным медикаментозным ведением всей группы. Со второго месяца прибавить к осуществлявшейся терапии оцениваемый препарат. При отсутствии спонтанных изменений в «контрольном» периоде можно с большой долей уверенности отнести наблюдаемую в последующем динамику психических функций за счет действия оцениваемого лекарства. Подобный подход, кроме того, позволяет нивелировать перечисленные выше артефакты, сопутствующие сравнению разных групп больных.

В качестве метода исследования использовать пробы А.Р. Лурия в стандартизованном варианте с системой количественных оценок [4, 7].

Помимо экспериментального тестирования мы регистрировали данные самоотчета больных и их родственников об изменениях, происходивших на разных стадиях оцениваемого реабилитационного периода.

В исследовании приняли участие больные, обратившиеся в отделение реабилитации НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко РАМН с жалобами на снижение памяти, выраженную утомляемость, колебания настроения с тенденцией к депрессии. У ряда

больных имелись жалобы на двигательные или речевые нарушения, на затруднения в обыденных действиях по самообслуживанию. Больные сообщали об отсутствии положительных изменений психического статуса за последнее время. Некоторые пациенты отмечали прогрессирующий характер нарушений.

Обратившиеся в отделение больные проходили подробное неврологическое исследование, при необходимости – МРТ головного мозга, дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов, ЭЭГ-исследование. Всем больным проводились общие и биохимические анализы крови.

Реабилитационные мероприятия осуществлялись амбулаторно, в течение трех месяцев, по следующей схеме. Первый месяц – «контрольное» наблюдение. Больные продолжали получать симптоматическую (чаще антигипертензивную) терапию.

Второй и третий месяц – вводился в курс лечения реминил в дозе по 4 мг 2 раза в день, утром и вечером после еды. Через месяц суточная доза доводилась до 16 мг.

Перед началом реабилитационных мероприятий и в конце каждого месяца больные проходили полное нейропсихологическое исследование с системой количественных оценок [4, 7]. Таким образом, каждый больной проходил тестирование четыре раза.

Для вычленения и анализа спектра действия реминила на когнитивные процессы была отобрана группа из 21 больного, не имевших положительных изменений психического статуса в первый месяц «контрольного» наблюдения. Группу составили 12 мужчин и 9 женщин в возрасте от 52 до 78 лет. 10 больных группы имели диагноз – хроническая ишемия мозга, начальные признаки деменции сосудистого генеза, и 11 больных – последствия перенесенного инсульта с устойчивыми когнитивными нарушениями. У одного больного через месяц терапии было зафиксировано обострение язвенной болезни 12-перстной кишки. Этому больному реминил был отменен. Таким образом, анализировались данные 20 пациентов.

Результаты

По данным самоотчета больных и их родственников первый («контрольный») месяц лечения в ряде случаев сопровождался высказываниями больных об улучшении соматического состояния. Больные отмечали некоторое повышение работоспособности, уменьшение выраженности головных болей, «шума в ушах», скачков артериального давления. Некоторые больные говорили о формировании более позитивного эмоционального фона, регрессе депрессивных тенденций.

Во время второго месяца наблюдения (прием реминила) наиболее типичными высказываниями были следующие: «голова стала светлее», «стало легче работать и думать», «стал бодрее». Многие больные отмечали появление желания работать, планировать свою дальнейшую жизнь, начать заниматься чем-то новым. Ряд больных отмечал снижение интенсивности головных болей и улучшение настроения.

Интересные наблюдения содержались в отчетах родственников, проживающих вместе с больными или осуществляющими уход за ними. Все они отмечали, что их подопечные стали менее раздражительными, с ними стало легче общаться, более упорядоченным стало их поведение в быту. У некоторых пациентов отмечалось появление новых, отсутствовавших ранее возможностей. Например, один из больных до лечения испытывал затруднения в ходьбе, с трудом поднимался по лестнице. Но на фоне лечения близкие стали отмечать, что он может «бегом» подняться на свой этаж. Другая пациентка стала лучше понимать окружающих, «начала сама ходить в аптеку и в магазин». Еще один больной в первые недели приема реминила, со слов родственников, как бы «испытал энергетический подъем» - достал самоучитель игры на гитаре, начал по нему заниматься, появился интерес к делам семьи.

Однако, в последующем этот «подъем» стал менее выраженным, и повседневная активность больного опять приняла рутинный характер.

Врачи и психологи, встречаясь с больным через месяц терапии реминилом, часто отмечали даже некоторое изменение его внешнего вида. Больной становился более оживленным, появлялся блеск в глазах, возникал интерес к результатам исследования, наблюдались признаки приподнятого настроения.

Третий месяц наблюдения (продолжение приема реминила) характеризовался высказываниями с лейтмотивом «стабильность». И сами больные, и их родственники отмечали устойчивость произошедших изменений, отрицали какое-либо ухудшение психического статуса.

По данным экспериментальных показателей, первый месяц («контрольный») сколько-нибудь выраженные и статистически достоверные изменения в когнитивной сфере пациентов отсутствовали (основное условие включения пациента в данную группу). Второй месяц (прием реминила) сопровождался изменением экспериментальных показателей нейропсихологического исследования, однако эти изменения были неоднородны.

Наиболее выраженную положительную динамику претерпевали показатели общей активности, целенаправленности и контролируемости поведения. Возрастал темп выполнения заданий. Увеличивалось время участия в эксперименте без признаков истощения (повышение работоспособности). Улучшались показатели во всех заданиях, оценивающих устойчивость внимания и удержание программ деятельности.

Приведем пример одного из таких заданий. Оно носит название «конфликтная реакция выбора». Больному надо быстро осуществить движение, противоположное тому, что только что сделал экспериментатор. Например, в конфликтной реакции выбора «один – два постукивания» от больного требуется стукнуть по столу один раз, если экспериментатор постучал два раза, и, наоборот, постучать два раза, если экспериментатор постучал один раз. Больной при этом должен не только удерживать осуществляемую программу действий, но и задерживать непроизвольно возникающие импульсивные «эхо – реакции». Выполнение подобного рода заданий нарушается при функциональной недостаточности лобных отделов мозга. Понимая задание и даже критично оценивая неправильное выполнение, больной, тем не менее, продолжает осуществлять неконтролируемые двигательные «эхо – реакции». Перед началом лечения реминилом большинству больных группы безошибочное выполнение этого задания было недоступно. Через месяц лечения результаты выполнения теста улучшились в 1,8 раза ($p < 0,05$).

К этой группе заданий относятся также поиск цифр в таблицах Шульте и другие тесты на распределение и переключение внимания. Все эти задания в какой-то степени моделируют затруднения в программировании и контроле, которые испытывают пациенты в своей повседневной жизни. Во всех этих заданиях мы наблюдали положительную динамику на фоне лечения реминилом. Значительно снижались показатели импульсивности, инертности, аспонтанности. Интегрально динамика по этому блоку тестов отражена в первых четырех столбиках рисунка 1. В баллах оценивалась величина дефекта. Чем больше баллов, тем грубее нарушение. Уже через месяц лечения выраженность дефекта здесь снизилась с 25 до 14 баллов ($p < 0,01$). Эти цифры подтверждают вывод о том, что больные становились собранней, активнее, лучше программировали и контролировали свою деятельность.

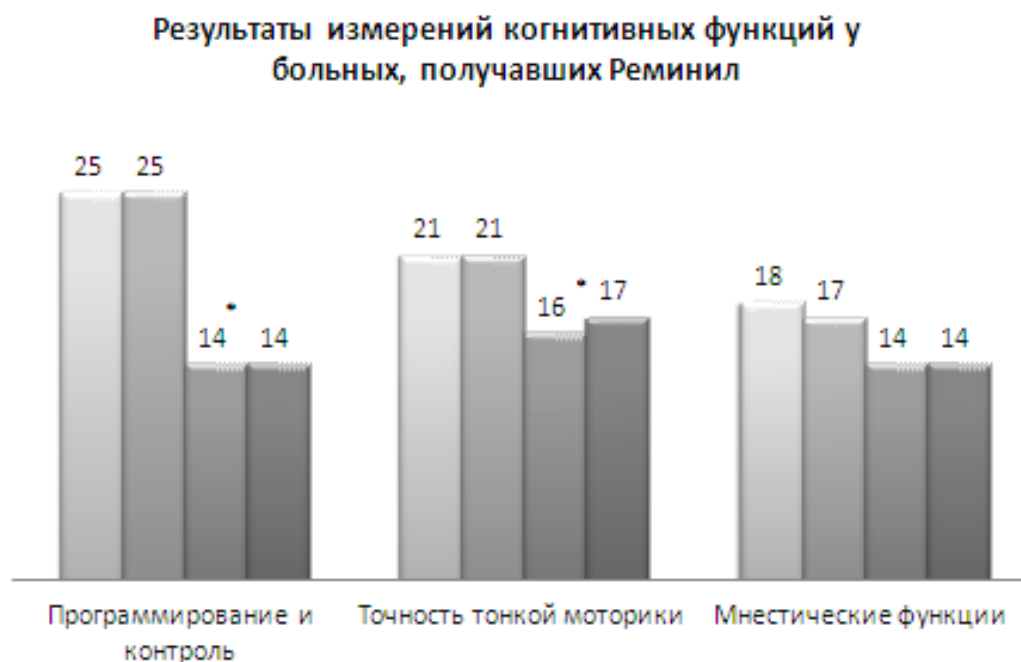


Рисунок 1. Результаты измерений когнитивных функций у больных, получавших Реминил

В каждой группе столбиков:

первый – перед началом исследования,

второй – в конце «контрольного» периода (перед началом приема реминила),

третий – через месяц приема препарата,

четвертый – через два месяца лечения.

По оси абсцисс – выраженность дефекта в баллах (чем выше столбик, тем больше нарушение).

Еще одна группа симптомов, имевших отчетливую тенденцию к регрессу, была связана с состоянием праксиса (точностью тонкой моторики). На рисунке представлены усредненные данные по следующей группе тестов: праксис позы, пространственный праксис, динамический праксис, содружественные движения рук и реципрокная координация, компьютеризированный теппинг-тест. Величина дефекта в среднем по всем этим методикам снизилась с 21 до 16 баллов ($p < 0,05$). Важно отметить, что эта положительная тенденция так же, как и для блока заданий на программирование и контроль, нашла отражение в свидетельствах родственников больных. В ряде случаев они говорили, что больной стал «более ловким», расширился арсенал доступных ему бытовых действий. Один из больных к концу первого месяца приема реминила «смог сам одеть бахилы». Другая больная, испытывавшая затруднения в самообслуживании, «начала пользоваться ключами от входной двери и газовой плитой». Часто отмечалось уменьшение выраженности мелкого тремора рук.

По остальным заданиям нейропсихологического исследования динамика была не столь однозначной. Практически не наблюдалось восстановления первичных процессов,

связанных с той или иной анализаторной системой или с речью. Некоторое изменение в выполнении ряда заданий напрямую вытекало из улучшения функций программирования и контроля, из появления возможности реализовать более сложные виды деятельности. Например, при исследовании памяти мы наблюдали, что в тех заданиях, где допускалась возможность опосредования или смысловой организации материала, некоторые больные к концу первого месяца лечения начинали использовать эти приемы, тем самым, добиваясь лучшего выполнения теста. Там же, где задание не предполагало варьирования в способах запоминания, улучшения показателей теста не наблюдалось. Таким образом, положительная динамика в тестах на память была связана не столько с изменением первичной способности мозга к слепообразованию, сколько с появлением возможности «лучше сосредоточиться» и более эффективно реализовать имеющиеся резервы памяти. Количественно эти изменения во всех тестах на память отражены на графике. Изменение от 17 до 14 баллов в среднем по группе не является статистически значимым ($p > 0,05$).

То же следует сказать и про остальные блоки нейропсихологических проб. Мы не наблюдали динамики состояния первичных процессов (гностических или речевых), однако улучшение выполнения ряда заданий было вторично обусловлено возрастанием эффективности регуляторных процессов, лучшим программированием и контролем деятельности.

Тестирование в конце второго месяца лечения реминилом показывало как бы «закрепление» положительных изменений на достигнутых рубежах. Для данной группы больных, где до начала описываемых реабилитационных мероприятий часто отмечалось постепенное нарастание когнитивных дефицитов, «выход на плато» после отчетливого положительного эффекта являлся весьма ценным результатом терапии.

Обсуждение результатов

Таким образом, в исследовании был зарегистрирован положительный терапевтический эффект антихолинэстеразного препарата реминил на психическую сферу больных с грубыми когнитивными нарушениями. Улучшение психического статуса отмечалось больными и их родственниками, объективизировалось данными нейропсихологического тестирования. Учитывая, что в предшествующий лечению реминилом месяц в исследуемой группе не наблюдалось сколько-нибудь отчетливой положительной динамики высших психических функций, зарегистрированные в эксперименте изменения можно с высокой долей вероятности отнести к терапевтическим эффектам препарата.

Влияние реминила на когнитивные нарушения не было однородным. Акцент в спектре действия препарата был связан с регуляторными функциями мозга - улучшались возможности программирования и контроля деятельности. Параллельно улучшались двигательные возможности пациентов (задания на праксис, точность тонкой моторики, возможность выполнения недоступных ранее предметных действий). Осуществление всех перечисленных процессов в наибольшей степени определяется функциональным состоянием лобных отделов мозга (7, 9). В литературе также неоднократно отмечался «лобный акцент» в спектре действия ингибиторов холинэстеразы. При этом объяснение указанных тенденций вытекало из данных анатомии и биохимии мозга. Известно, что максимальная концентрация холинэргических проекций сосредоточена в базальных ядрах переднего мозга и коре лобных долей [6, 10, 19].

Неоднородное влияние реминила на когнитивные нарушения можно рассматривать как еще одно подтверждение гипотезы о специфичном участии различных медиаторных систем мозга в обеспечении психической деятельности человека.

Улучшение функционального состояния лобных отделов мозга приводило к тому, что больной становился более внимательным, повышался уровень произвольности и целенаправленности его работы. Такие изменения сказывались на результатах выполнения многих заданий, хотя перестройки в первичных процессах гнозиса, речи и памяти наше исследование не зарегистрировало.

Наибольший позитивный эффект наблюдался в первый месяц приема препарата, последующее лечение «закрепляло» достигнутые результаты. Здесь требуется рассмотреть проблему необходимой комплексности реабилитационных мероприятий. Пациенты нашей группы – это давно болеющие люди, часто, уже оставившие работу. Круг их домашних обязанностей зачастую ограничен гигиеническими процедурами и простейшим самообслуживанием. Большая часть дня проходит перед телевизором, причем передачи не выбираются заранее по программе, а просматриваются фрагментарно в режиме хаотичного переключения каналов. Прием реминила, расширяющий когнитивные возможности больного, не может сам по себе изменить этот образ жизни. Для реализации нового когнитивного потенциала требуется изменение установок ближайшего социального окружения пациента. Мы давали родственникам больного рекомендации по выстраиванию ближайших и отдаленных жизненных целей, по изменению «сферы ответственности» их подопечного, поиску новых видов деятельности и увлечений, в которых могли бы оказаться заметными ростки позитивных изменений, обеспечиваемые медикаментозной терапией. Такой комплексный подход в реабилитации больных с когнитивными дефицитами обеспечивал выявление позитивных сдвигов не только в экспериментальных условиях, но и реализацию их в повседневной жизни больного [5, 15].

Выводы

1. Положительный терапевтический эффект антихолинэстеразного препарата галантамин (реминил) на психическую сферу больных с грубыми когнитивными дефицитами был доказан при помощи протокола, предусматривающего общий для всей группы месяц «контрольного» наблюдения.

2. Статистически значимые изменения на фоне лечения были связаны с изменением функционального состояния лобных отделов мозга. Улучшились возможности программирования и контроля деятельности, возросла точность тонкой моторики.

3. Положительный эффект наблюдался через месяц приема препарата. Закрепление этого эффекта и улучшение качества жизни пациента, помимо проводимого лечения, было связано с изменением установок ближайшего социального окружения.

Литература:

1. Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Калын Я.Б., Селезнева Н.Д. Опыт применения галантамина (реминил) в лечении болезни Альцгеймера на стадии тяжелой деменции. Ж. неврол. и псих. им. С.С.Корсакова, 2009, Т. 109, №7, с. 57-61.
2. Дамулин И.В. Использование галантамина при болезни Альцгеймера, сочетающейся с цереброваскулярной недостаточностью (по данным исследования группы Т. Erkinjuntti). Ж. неврол. и псих. им. С.С.Корсакова, 2009, Т.109, №5, с. 65-67.
3. Дамулин И.В., Захаров В.В., Мхитарян Э.А., Коберская Н.Н. Опыт применения галантамина (реминила) при сосудистой и смешанной деменции. Неврологический журнал, 2005, Т. 10, №5, с. 1-8.
4. Кроткова О.А., Карасева Т.А., Найдин В.Л. Количественная оценка нарушений памяти у неврологических и нейрохирургических больных. Методические рекомендации. М., 1983.

5. Кроткова О.А., Найдин В.Л. Перспективы использования нейропсихологического метода А.Р.Лурии в изучении биохимического обеспечения высших психических функций. «Вестник МГУ. Сер.14. Психология», 1992, № 2, с. 62-66.
6. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Могильная В.И., Емелин А.Ю. Эффективность и безопасность применения галантамина (реминила) при деменции у пациентов с болезнью Паркинсона (открытое контролируемое исследование). Журнал неврол. и псих. им. С.С.Корсакова, 2007, Т. 107, №12, с. 25 – 33.
7. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. – 3 изд. – М.: Академический Проект, 2000.
8. Потапов А.А. Патогенез и дифференцированное лечение очаговых и диффузных повреждений головного мозга // Дисс. докт.мед. наук. - М. - 1989.
9. Хомская Е.Д. Нейропсихология. Изд-во МГУ. 1987.
10. Arciniegas D.B., Silver J.M. Pharmacotherapy of posttraumatic cognitive impairments. Behavioral Neurology, 2006, 17 (1), p. 25 – 42.
11. Aronson S., Van Baelen B., Kavanagh S., Schwalen S. Optimal dosing of galantamine in patients with mild or moderate Alzheimer's disease: post Hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Drugs Aging., 2009, 26 (3), p. 231-239.
12. Bennouna M., Greene V.B., Defranoux L. Adjuvant galantamine to risperidone improves negative and cognitive symptoms in a patient presenting with schizophrenia-like psychosis after traumatic brain injury. J. Clin. Psychopharmacol., 2005, 25, p. 505–507.
13. Erkinjuntti T., Gauthier S., Bullock R., Kurz A., Hammond G., Schwalen S., Zhu Y., Brashear R. Galantamine treatment in Alzheimer's disease with cerebrovascular disease: responder analyses from a randomized, controlled trial (GAL-INT-6). J. Psychopharmacol., 2008, 22 (7), p. 761-768.
14. Krotkova O., Gogitidze N., Dobrokhotova T., Zhavoronkova L. Specific effect of holinergic drug on cognitive functions. In «XIXth Colegium Internationale neuropsychopharmacological congress.Washington», 1994, P. 89.
15. Krotkova O., Zakharov V., Akulov M. Conception of the directional recovery of consciousness and cognitive functions in rehabilitation of patients with organic brain lesions. In «ICRAN-2010. Neurotrauma: basic and applied aspects. Book of abstracts» - St.Petersburg, Russia, 2010, p. 50 –51.
16. Naydin V., Karaseva T., Krotkova O. Methods of aimed pharmacological correction in memory defects. «Rehabilitacia» 1989, 22 (2), p. 67 – 74.
17. Takeda A., Loveman E., Clegg A., Kirby J., Picot J. A systematic review of the clinical effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine on cognition, quality of life and adverse events in Alzheimer's disease. Int. J. Geriatr. Psychiatry., 2006, 21(1), p. 17-28.
18. Tariot P.N., Solomon P.R., Morris J.C., Kershaw P., Lilienfeld S. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. Neurology., 2000, 54 (12), p. 2269-2276.
19. Tenovuo O. Central acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of chronictraumatic brain injury – clinical experience in 111 patients. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 2005, 29, p. 65–69.

Поступила в редакцию: 13.12.2011 г.

Сведения об авторах

О.А. Кроткова – старший научный сотрудник отделения клинической реабилитации нейрохирургических больных НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН, кандидат психологических наук.

E-mail: okrotkova@nsi.ru

М.А. Акулов – младший научный сотрудник отделения клинической реабилитации нейрохирургических больных НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН.

E-mail: MAkulov@nsi.ru

В.О. Захаров – заведующий отделением клинической реабилитации нейрохирургических больных НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН, кандидат медицинских наук.

E-mail: zvo@nsi.ru