

ФАРМАКОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОМИДИНА С ОВЕСТИНОМ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ЖЕНЩИН С ГИПОЭСТРОГЕННЫМ СИНДРОМОМ

Ю. О. Федотова¹

Целью исследования явилось изучение эффективности комбинированной терапии нейромидином и овестином в низких дозах для коррекции когнитивных расстройств у женщин, перенесших экстирпацию матки с придатками. Результаты свидетельствуют о выраженной эффективности сочетанного введения нейромидина с овестином по сравнению с использованием стандартной гормонотерапии у женщин с гипоэстрогенным синдромом, что проявляется снижением выраженности мнестико-интеллектуальных расстройств по шкале деменции Матиса и нейропсихологическим тестам.

Ключевые слова: гипоэстрогенный синдром, нейромидин, эстрогены, менопауза, когнитивные расстройства, гормонотерапия

ВВЕДЕНИЕ

Для коррекции обмена веществ при возникающих гормональных сдвигах в гипофизарно-овариальной системе у женщин, как правило, назначают стандартную заместительную гормонотерапию [7, 8, 15]. Показания к заместительной гормонотерапии распространяются на всю симптоматику климактерического синдрома и сопутствующий ему комплекс метаболических расстройств, однако ни один из используемых вариантов гормонотерапии не может воспроизвести утраченный естественный гормональный статус, особенно индивидуальный циркадный ритм [1]. Кроме того, заместительная гормонотерапия не может всесторонне имитировать всю совокупность индивидуального адекватного гормонального фона [1, 6]. При этом положительный результат такой терапии нередко сопровождается рядом побочных явлений, губительных для отдельных пациенток. Так, длительное применение эстрогенсодержащих препаратов в качестве заместительной терапии в большинстве случаев приводит к резким нарушениям в сердечно-сосудистой и гепатобилиарной системах, а также к появлению новообразований [7, 15]. Следует отметить, что в эти схемы лечения не входит оптимальная нормализация мнестических процессов пациента, а сведения о какой-либо фармакологической коррекции нарушений высших функций мозга при патологическом функционировании гипофизарно-овариальной системы, кроме заместительной гормональной терапии, отсутствуют.

В результате многолетних фундаментальных исследований, направленных на разработку новых подходов фармакокоррекции когнитивных расстройств при дефиците эстрогенов, в эксперименте было установлено, что использование различных нейротропных препаратов или их комбинаций с эстрогенами в минимальных дозах при-

водит к выраженному улучшению или полной нормализации процессов высшей нервной деятельности мозга по сравнению со стандартной гормонотерапией [4, 5, 9]. Так, сочетанное введение галантамина — ингибитора ацетилхолинэстеразы и 17 β -эстрадиола в низких дозах оказывало антиамнестический эффект у овариоэктомированных самок среднего возраста в условиях скополаминовой амнезии [3]. Результаты экспериментов свидетельствуют о том, что введение только одного гормонального агента в качестве заместительной терапии овариоэктомированным крысам среднего возраста недостаточно для полноценного восстановления мнестических процессов, что, в свою очередь, указывает на отсутствие восстановления оптимального уровня активности центральных холинорецепторов для адекватного восприятия и оценки поступающей информации из внешнего мира под влиянием одного 17 β -эстрадиола. Лечение одним галантамином также не дает необходимого результата.

Положительные результаты предложенного в эксперименте способа лечения мнестических расстройств при недостатке эстрогенов в организме самок крыс послужили основанием для проведения клинического исследования ингибиторов ацетилхолинэстеразы при когнитивных нарушениях без клинически выраженной деменции у женщин с гипоэстрогенным синдромом. Для этого был выбран нейромидин (ипидакрин), который представляет неселективный ингибитор ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы, обладающий свойствами блокатора калиевых каналов [2]. Последнее свойство препарата дополнительно усиливает холинергическую передачу, так как удлиняет период возбуждения в пресинаптическом волокне и, соответственно, время выброса ацетилхолина в синаптическую щель. Блокада калиевых каналов выгодно отличает нейромидин от классических антихолинэстеразных препаратов. Он непосредственно стимулирует проведение импульса в нервно-мышечном синапсе и в ЦНС вследствие блокады калиевых каналов возбудимой мембраны, что облегчает проведение импульса в синапсах всех типов (независимо от типа нейромедиатора) [2].

¹ Лаборатория нейроэндокринологии (руководитель — Н. Э. Ордян), Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, 199034, наб. Макарова, 6.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности комбинированной терапии нейромидином и овестином (эстрадиол) в низких дозах для коррекции когнитивных расстройств у женщин, перенесших экстирпацию матки с придатками.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнялось по специально разработанным стандартизированным протоколам, соответствующим современным требованиям и принципам GCP (качественной клинической практики), принятым в Российской Федерации (Правила проведения, 1998). Основными критериями для включения пациентов в исследование являлись: отсутствие приема лекарственных средств, обладающих психотропной активностью, на протяжении не менее недели до начала испытаний; информированное согласие пациентов на участие в испытаниях; отсутствие декомпенсации соматических заболеваний, признаков хронического алкоголизма, наркотической зависимости.

Выборку пациентов составляли 30 женщин в возрасте от 40 до 55 лет, перенесших тотальную экстирпацию матки с придатками не позднее, чем за 3 недели до начала использования комбинированной терапии. При гинекологическом осмотре у пациентов до начала какой-либо терапии регистрировали сухость во влагалище, псевдовагиниты, недержание мочи. При первичном нейро-психологическом осмотре у этих пациентов имелись жалобы на быструю утомляемость, тревожность, нарушение сна, нарушения памяти, невозможность сосредоточиться, “плохую сообразительность”. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я — контрольная, получавшая стандартную заместительную гормонотерапию овестином и 2-я — опытная, получавшая комбинированную терапию нейромидином (“Олайнфарм”) и овестином (“Органон”). Комбинированную терапию проводили следующим образом — через 7 дней после введения овестина в стандартной дозе в виде вагинальных суппозитория (по 1 суппозиторию 1 раз в день, т.е. около 8 мкг/кг массы тела) пациентам дополнительно вводили нейромидин внутрь в дозе 20 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней, при этом снижая количество овестина до 1 суппозитория 1 раз в 3 дня.

Тестирование когнитивных функций мозга осуществляли перед началом лечения, через 7 дней ежедневного введения овестина и через 14 дней после сочетанного введения овестина (1 раз в 3 дня) с ежедневным введением нейромидина. Были использованы следующие методики: шкала деменции Матиса (MDRS) и нейропсихологические тесты — “батарея” лобных тестов, тесты рисо-

вания часов, запоминания и воспроизведения 10 слов, повторения цифр вперед и назад [10, 12, 13].

Полученные данные статистически обработаны: сравнение выборок проводили по критерию Манна-Уитни, наблюдений до и после лечения — по критерию Вилкоксона, различия в группах по критерию Фишера (двухфакторный анализ) с использованием пакета прикладных программ SPSS 9.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты исследования, в процессе комбинированной терапии нейромидином с овестином в низких дозах отмечается положительная динамика когнитивных функций по сравнению со стандартной гормонотерапией. О положительном влиянии такой терапии свидетельствовало изменение интегральных показателей интеллекта — суммарных показателей “батареи” лобных тестов и шкалы деменции Матиса (табл. 1).

При детальном анализе влияния комбинированной терапии нейромидином с овестином на отдельные компоненты когнитивных функций было установлено, что она оказывает более выраженное действие в сферах памяти, внимания, концентрации и конструктивных способностей. В сфере памяти на фоне проводимого лечения отмечалось статистически и клинически значимое улучшение. Следует отметить, что в наибольшей степени введение нейромидина с овестином влияло на отсроченное воспроизведение и узнавание слов, а также на общую память. Это указывает на позитивное влияние данной терапии на первичные мнестические процессы, не связанном с повышением уровня внимания, так как именно показатель “непосредственное воспроизведение” зависит от концентрации внимания в большей степени (табл. 2). В сфере внимания также была отмечена положительная динамика, о чем свидетельствуют изменения результатов субтеста “внимание” и теста “повторение цифр” (табл. 2). Положительная динамика прослеживалась и в сфере конструктивных способностей пациентов, о чем свидетельствуют результаты субтеста “конструктивный праксис” и теста рисования часов (табл. 2).

Результаты изучения эффективности комбинированной терапии нейромидином и овестином в низких дозах для коррекции когнитивных расстройств у женщин, перенесших экстирпацию матки с придатками, подтверждают данные экспериментальных исследований, полученных на овариоэктомированных самках крыс. Анализ когнитивных исследований свидетельствует о более позитивном влиянии комбинированной терапии у женщин с гипозестрогенным синдромом, чем применение стандартной заместительной гормонотерапии. При этом наиболее отчетливые изменения отмечаются в сферах памяти, внимания и конструктивных способностей.

В настоящее время работ, посвященных возможности сочетанной терапии нейротропными препаратами и эстрогенами, немного. Показан позитивный эффект применения эстрогенов в комбинации с холинотропными препаратами, в частности, с такрином (ингибитором ацетилхолинэстеразы), в комплексной терапии уже диагностированной болезни Альцгеймера у женщин в менопаузе [11, 14].

Исходя из полученных данных, можно предполагать, что при использовании стандартной заместительной гор-

Таблица 1. Интегральные показатели интеллекта у пациенток, перенесших экстирпацию матки с придатками, при сочетанном введении нейромидина и овестина

| Показатель | До лечения | 7-й день терапии | 28-й день терапии |
|-------------------------|-------------|------------------|-------------------|
| Шкала деменции Матиса | 129,3 ± 6,1 | 130,7 ± 4,3 | 142,5 ± 4,2* |
| “Батарея” лобных тестов | 13,8 ± 1,6 | 14,1 ± 1,2 | 19,8 ± 1,2* |

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с фоновыми значениями (значения показателей до начала лечения).

Таблица 2. Показатели мнестических функций у пациенток, перенесших экстирпацию матки с придатками, при сочетанном введении нейромидина и овестина

| Показатель | До лечения | 7-й день терапии | 28-й день терапии |
|--|------------|------------------|-------------------|
| Память (шкала деменции Матиса) | 22,3 ± 1,2 | 23,1 ± 1,3 | 29,5 ± 1,2* |
| Внимание (шкала деменции Матиса) | 39,3 ± 1,5 | 40,7 ± 2,3 | 46,1 ± 1,2* |
| Конструктивный праксис (шкала деменции Матиса) | 5,3 ± 0,2 | 6,0 ± 0,3 | 7,5 ± 0,2* |
| Непосредственное воспроизведение слов | 4,8 ± 0,6 | 4,4 ± 0,4 | 3,2 ± 0,2* |
| Отсроченное воспроизведение слов | 5,4 ± 0,6 | 5,1 ± 0,2 | 3,8 ± 0,2* |
| Узнавание слов | 3,8 ± 0,6 | 3,2 ± 0,2 | 2,4 ± 0,2* |
| Повторение цифр вперед | 5,4 ± 1,2 | 5,9 ± 1,2 | 6,8 ± 0,8* |
| Повторение цифр назад | 4,3 ± 0,6 | 4,8 ± 0,2 | 5,7 ± 0,6* |
| Тест рисования часов | 7,8 ± 1,6 | 8,1 ± 0,8 | 9,8 ± 0,8* |

монотерапии (введение 17β-E2в высоких дозах) воздействие осуществляется в большей степени через эстрогеновые рецепторы (ЭР) и незначительно — через рецепторы нейромедиаторов, в результате чего полной и адекватной нормализации высшей нервной деятельности не происходит. В предлагаемом нами новом подходе к терапии мнестических расстройств при дефиците эстрогенов сочетанное применение низких доз гормонального и нейротропного агентов обеспечивает сбалансированное и комплексное воздействие как на ЭР, так и на соответствующие рецепторы нейромедиаторов. При этом низкая доза эстрогенов может играть триггерную роль в подготовке ЭР и рецепторов нейромедиаторов к функциональной активации после их угнетения вследствие дефицита эстрогенов. Комбинированное применение гормонального и нейротропного агентов в низких дозах приводит к усилению позитивных эффектов друг друга, в результате чего происходит полное восстановление адекватной деятельности головного мозга, по-видимому, за счет нормализации уровня гормонов, обмена моноаминов и экспрессии генов соответствующих рецепторов в структурах головного мозга, имеющих отношение к высшей нервной деятельности.

ВЫВОД

Сочетанное применение нейромидина и овестина в низких дозах корректирует когнитивные функции у женщин с гипоестрогенным синдромом.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Н. Караченцев, Г. А. Мельниченко, *Пробл. эндокринолог.*, **52**, 7 – 16 (2006).
2. Э. Ф. Лаврецкая, *Амиридин: новый тип лекарственных препаратов стимуляторов нервной и мышечной систем*, Медэкспорт, Москва (1989).
3. Н. А. Лосев, Ю. О. Федотова, Н. С. Сапронов, *Бюл. exper. биол.*, **141**, 411 – 413 (2006).
4. Н. С. Сапронов, Ю. О. Федотова, Е. И. Малыгина, *Мед. акад. ж.*, **5**, 52 – 58 (2005).
5. Н. С. Сапронов, Ю. О. Федотова, Н. А. Лосев, *Бюл. exper. биол.*, **142**, 90 – 93 (2006).
6. В. Н. Серов, В. П. Сметник, В. Е. Балан и др., *Клиническая эффективность заместительной гормональной терапии: Пособие для врачей*, Наука, Москва (2001).
7. В. П. Сметник, *Неоперативная гинекология*, Наука, Москва (2003), с. 461 – 474.
8. В. П. Сметник, В. И. Кулакова (ред.), *Руководство по климактерию: Руководство для врачей*, Москва (2001).
9. Ю. О. Федотова, *Ж. высш. нервн. деят. им. И. П. Павлова*, **56**, 111 – 117 (2006).
10. M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. Mchugh, *J. Psych. Res.*, **12**, 189 – 198 (1975).
11. R. A. Mulnard, C. W. Cotman, C. Kawas, et al., *JAMA*, **283**, 1007 – 1015 (2000).
12. *National Institute of Mental Health: 12-CGL Assesment Manual for Psychopharmacology. Rev. Ed. Rockville, Maryland* (1976), p. 217 – 222.
13. B. Reisberg, S. H. Ferris, et al., *J. Psychopharm. Bull.*, **19**, 47 – 50 (1983).
14. L. S. Schneider, M. R. Farlow, V. W. Henderson, P. M. Pogoda, *Neurol.*, **46**, 1580 (1584) (1996).
15. R. Wang-Cheng, J. A. Rosenfeld, *BMJ*, **327**, 139 – 140 (2003).

Поступила 15.03.10

EXPERIENCE OF JOINT ADMINISTRATION OF NEUROMIDIN AND OVESTIN FOR CORRECTING COGNITIVE DISORDERS IN FEMALES WITH HYPOESTROGENIC SYNDROME

Yu. O. Fedotova

Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Makarov emb. 6, St. Petersburg, 199034, Russia

The aim of the present study was to assess the efficacy of combined administration of neuromidin and ovestin in low doses for pharmacocorrection of cognitive disorders in women after total ovariectomy. The obtained results are indicative of a pronounced efficacy of the proposed combined therapy for the pharmacocorrection of cognitive disorders as compared to the standard hormone replacement therapy in women with hypoestrogenic syndrome. This is confirmed by significant decrease of mental impairments on the conventional (Mattis dementia) clinical rating scale and in neuropsychological tests.

Key words: Hypoestrogenic syndrome, neuromidin, estrogens, menopause, cognitive disorders, hormone therapy