

Опыт клинического применения Ноопепта в лечении синдрома мягкого когнитивного снижения

С.И. Гаврилова, И.В. Колыхалов,
Я.Б. Фёдорова, Я.Б. Калын,
Н.Д. Селезнёва

Научный центр психического здоровья
РАМН, Москва

РЕЗЮМЕ

Разработка методов превентивной терапии болезни Альцгеймера (БА) приобретает всё большую научную и практическую значимость. В открытом клиническом исследовании изучалась безопасность и терапевтическая эффективность препарата Ноопепт у 20 пожилых пациентов от 50 до 80 лет с синдромом МСІ амнестического типа, относящихся к группе риска по БА. Оценка эффективности терапии по шкале CGI показала, что в исследованной группе пациентов положительный терапевтический эффект отмечался у 70 % больных. К окончанию трёхмесячного курса лечения ноопептом достоверное улучшение (по сравнению с оценкой до начала терапии) было установлено по 5 из 9 применявшихся оценочных шкал и тестов: по батарее лобной дисфункции, Бостонскому тесту называния, по 2 тестам из шкалы деменции Маттиса (тесты «память» и «звуковые ассоциации») и по тесту отсроченного воспроизведения 10 слов. Кроме того, обнаружено, что клинический эффект ноопепта выше у больных, имеющих генотип ApoE 4(+). Таким образом, ноопепт показал свою клиническую эффективность и безопасность при длительном (3 мес.) курсовом применении у пожилых пациентов с синдромом МСІ амнестического типа, в том числе у 45 % лиц, имеющих генотип ApoE 4(+), которые относятся к группе высокого риска по развитию БА в ближайшие 3–5 лет.

Проблема разработки методов превентивной терапии болезни Альцгеймера (БА) приобретает всё большую научную и практическую значимость по мере расширения возможностей патогенетического воздействия на базисные механизмы нейродегенерации альцгеймеровского типа. Это в свою очередь ставит вопрос об объекте будущего превентивного терапевтического вмешательства. В связи с тем, что обусловленная первичным нейродегенеративным процессом деменция имеет малозаметное начало, БА в течение длительного времени (месяцы или даже годы) может оставаться нераспознанной. Идентификация проявлений обусловленного нейродегенерацией прогрессирующего когнитивного дефицита и ограничение этих состояний от

когнитивного снижения непрогредиентного характера представляет собой чрезвычайно актуальную научную задачу. Для её решения была разработана современная исследовательская концепция мягкого когнитивного снижения («mild cognitive impairment» – МСІ¹), которая позволяет идентифицировать категорию пациентов с таким ухудшением когнитивных функций, которое представляет собой промежуточную стадию между возрастной нормой и деменцией, и имеет повышенный риск перехода в деменцию в течение ближайших 3–5 лет.

Особую важность в связи с масштабом проблемы БА приобретает распознавание синдрома МСІ альцгеймеровского типа. В этом случае синдром МСІ по существу является проявлением доклинического этапа развития БА. Международные критерии диагностики синдрома МСІ основаны на наличии следующих признаков: 1) жалобы пациента или членов его семьи на ухудшение памяти, подтвержденное с помощью тестирования; 2) отсутствие данных за наличие синдрома деменции; 3) исключение вероятной связи когнитивного дефицита с какими-либо иными заболеваниями или состояниями, потенциально ответственными за когнитивное снижение; 4) данные о том, что когнитивная недостаточность имеет прогрессирующий характер (B. Dubois, M.L. Albert, 2004).

Распространённость синдрома МСІ в популяции пожилых людей (в возрасте 65 лет и старше) колеблется по разным данным в диапазоне от 11 до 20 % (С.И. Гаврилова, 2003). Установлено, что от 3 до 15 % случаев МСІ в течение одного года трансформируются в деменцию. За 6 лет до 80 % таких лиц получают диагноз БА (B. Dubois, 2001).

Большинство исследователей сходятся во мнении о том, что синдром МСІ в его настоящих диагностических границах является гетерогенным как по своей клинической картине, так и по особенностям течения. По предложению R. Petersen (2001, 2002) выделены три основных клинических варианта синдрома МСІ: 1) встречающийся наиболее часто амнестический вариант, который отличается преобладанием в клинической картине нарушений памяти на текущие события; у значительной части таких пациентов развивается в дальнейшем БА; 2) синдром МСІ с множественной лёгкой когнитивной недостаточностью, характеризующийся сочетанным поражением нескольких когнитивных функций; он может встречаться на начальных стадиях различных заболеваний головного мозга, в т. ч., при сосудистой деменции, лобно-височной дегенерации и др.; 3) синдром МСІ с избирательным нарушением какой-либо одной когнитивной функции при сохранной функции памяти; полагают, что этот наиболее редкий вариант синдрома может быть дебютом первичной прогрессирующей афазии или вариантом БА.

Выполненное в последние годы проспективное исследование когорты пациентов пожилого возраста, соответствующих диагностическим критериям синдрома мягкого когнитивного снижения, позволило установить критерии его неблагоприятного прогноза в ближайшие годы (С.И. Гаврилова и др., 2006, Я.Б. Фёдорова, 2007). По существу состояние этой категории пожилых пациентов с синдромом МСІ, отвечающих указанным критериям неблагоприятного прогноза, должно рассматриваться как доклинический этап течения БА, с высоким риском её клинической манифестации в ближайшие годы. Именно к этой категории больных должны, в первую очередь, быть обращены меры превентивного воздействия, имею-

¹ Из-за несовпадений в русскоязычной терминологии мы пользуемся оригинальным наименованием и соответствующей аббревиатурой

шие целью отсрочить переход нейродегенеративного процесса в клинически сформировавшийся синдром деменции, дающий основание для постановки диагноза БА.

Несмотря на известные уже механизмы патогенеза БА и активные разработки патогенетически ориентированных стратегий её лечения, способы превентивного медикаментозного воздействия, ориентированные на приостановку или, по крайней мере, на замедление развития заболевания, до сих пор не разработаны.

Доказанные в серии экспериментальных и клинических исследований антиамнестические, нейропротективные и нейротрофические эффекты ноопепта послужили основанием для предположения о целесообразности его применения для коррекции лёгких когнитивных расстройств у лиц пожилого возраста, а возможно и в качестве средства превентивной терапии БА у пожилых людей с высоким риском её развития.

Ноопепт (ГВС-111, этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролил-глицина), отобран из серии ацил-пролил-дипептидов, запатентованных в России и США. Фармакологическое изучение препарата (Р.У. Островская, 1999–2005) выявило его преимущества перед пептидными и не пептидными прототипами. В отличие от вазопрессина, проявляющего нейротропную активность лишь при подведении к мозговым структурам, ноопепт эффективен в условиях системного, в т. ч. и перорального введения. Ноотропная активность ноопепта выявлена на различных формах обучения и памяти при широком спектре моделей когнитивного дефицита. Фармакокинетическое изучение этого дипептида выявило хорошую биодоступность для мозга. Способность ноопепта метаболизироваться до эндогенных веществ обуславливает его низкую токсичность и высокий терапевтический индекс (уровень эффективных доз 0,1–1,0 мг/кг, LD₅₀ – 5080 мг/кг), что определяет возможность длительного применения препарата без развития побочных эффектов.

Клинические испытания ноопепта (таблетки по 10 мг) в качестве ноотропного препарата для лечения мягких когнитивных нарушений в рамках I, II, III фаз продемонстрировали высокую эффективность препарата ноопепт, подтверждённую рядом объективных электрофизиологических и психофизиологических методов, включая интернациональную систему оценки когнитивных функций – SANTAB.

С точки зрения настоящего исследования, специальный интерес представляет следующий комплекс свойств Ноопепта, выявленный в эксперименте: усиление выработки антител к β -амилоиду и ослабление его токсичности, модуляция ацетилхолиновых рецепторов, преимущественно никотинового типа, многокомпонентное нейропротективное действие (активация эндогенных антиоксидантных систем, блокада потенциал-зависимых Ca²⁺ и K⁺ каналов, ослабление высвобождения глутамата, противовоспалительная активность), повышение экспрессии BDNF и NGF в коре и гиппокампе. Пр продемонстрированная высокая активность ноопепта у больных с мягкими когнитивными нарушениями в сочетании с приведёнными выше эффектами, адресованными к важным патогенетическим факторам нейродегенерации, позволяют считать целесообразным исследование его активности у пациентов с возможной БА на начальной (доклинической) её стадии с целью предотвращения прогрессирования заболевания. Низкая токсичность ноопепта, связанная с эндогенной природой его основных метаболитов, позволяет рассматривать этот препарат как средство превентивной терапии, длительное

применение которого не будет сопровождаться побочными эффектами.

Целью настоящего исследования является оценка безопасности и терапевтической эффективности препарата ноопепт у пожилых пациентов с синдромом МСИ амнестического типа, который имеет большую вероятность перехода в клинически диагностируемую БА на протяжении ближайших 3–5 лет. Как известно, риск развития БА наиболее высок у таких пациентов, имеющих генотип ApoE 4(+). В исследовании были поставлены следующие задачи: изучить эффективность ноопепта у больных с синдромом МСИ, в том числе, в зависимости от наличия у них ApoE 4 генотипа, и уточнить возможные нежелательные эффекты и безопасность его применения в пожилом и старческом возрасте.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включались пациенты, полностью соответствующие диагностическим критериям синдрома МСИ и приведенным ниже критериям включения/исключения.

Критерии включения:

1. Женщины (в постменопаузальном периоде) и мужчины в возрасте от 50 до 85 лет.
2. Оценка по шкале MMSE > 25 баллов.
3. Соответствие критериям диагностики синдрома МСИ – Mild cognitive impairment (J. Golomb и соавт., 2001), которые определяются следующими признаками:
 - а) жалобы больного на лёгкое снижение памяти, подтверждаемые информантом (обычно членом семьи), и объективно выявляемые признаки лёгких когнитивных дисфункций (по крайней мере в тестах на исследование памяти и тех когнитивных сфер, которые обычно явно нарушаются при БА);
 - б) признаки когнитивного дефицита соответствуют оценке 0,5 по шкале Clinical Dementia Rating (CDR);
 - в) диагноз деменции не может быть поставлен;
 - г) повседневная активность пациента остаётся сохранной, хотя может отмечаться лёгкое ухудшение в сложных и инструментальных видах повседневной и/или профессиональной деятельности.
4. Оценка по шкале Хачински ≤ 4 .
5. Получение письменного информированного согласия от пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Диагноз деменции альцгеймеровского типа (по критериям DSM-IV, МКБ-10).
2. Неврологические заболевания (врождённые и/или приобретённые метаболические энцефалопатии, токсические и лекарственные энцефалопатии, болезнь Паркинсона, мультиинфарктная деменция, инсульт, эпилепсия, инфекционные заболевания, демиелинизирующие и наследственно-дегенеративные заболевания ЦНС).
3. Неопластические и/или травматические повреждения головного мозга.
4. Системные заболевания.
5. Психические заболевания.
6. Тяжелая органная патология, злокачественные экстрацеребральные опухоли, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет в стадии декомпенсации или другие эндокринные заболевания; алкоголизм и/или лекарственная зависимость; медикаментозная или иная интоксикация.
7. Дефицит фолиевой кислоты и/или витамина B₁₂.
8. Депрессия с оценкой > 18 баллов по шкале Гамильтона для депрессии.

Таблица 1. Схема проведения клинического исследования

Документы и методы исследования	I этап – включение в исследование	II этап – терапия ноопептом			
	Скрининг	Визиты			
		Основной курс			
		2	3	4	
		Дни исследования (недели)			
	-1 нед.	0 день	4 нед.	12 нед.	
Индивидуальная регистрационная карта	x				
Информированное согласие	x				
Сопутствующая терапия	x	X	x	x	
Соматический статус	x	X	x	x	
Неврологический статус	x	X	x	x	
ЭКГ	x				
АроЕ 4 генотипирование	x				
Анализ крови клин., биохим., анализ мочи	x				
ЭКГ	x				
CDR	x				
MMSE	x	X	x	x	
Тест деменции Маттиса	x	X	x	x	
Шкала лобной дисфункции	x	X	x	x	
Тест рисования часов	x	X	x	x	
Бостонский тест называния	x	X	x	x	
Тест воспроизведения 10 слов	x	X	x	x	
Нежелательные явления		X	x	x	
Шкала общего клинического впечатления (CGI)	x	X	x	x	
Шкала Хачински	x				
Шкала депрессии Гамильтона	x				

9. Уровень систолического давления > 180 мм рт. ст., диастолического > 95 мм рт. ст.

При обследовании пациентов до начала и в ходе исследования использовались следующие методы: физикальное обследование (жизненные функции), неврологическое обследование, лабораторные анализы крови и мочи, ЭКГ, определение АроЕ 4 генотипа, психометрическое обследование с использованием следующих шкал и тестов (табл. 1):

- шкала тяжести деменции (Clinical Dementia Rating – CDR);
- минитест оценки когнитивных функций (Mini-Mental State Examination, MMSE);
- вербальные ассоциации (Verbal fluency);
- шкала деменции Маттиса (Mattis dementia rating scale – MDRS);
- батарея лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery – FAB);
- тест рисования часов (Clock Drawing Test – CDT);
- бостонский тест называния (Boston naming test – BNT);
- тест воспроизведения 10 слов;
- шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale – CGI).

На скрининговом визите (для исключения так называемой вторичной деменции) применялись, кроме того, следующие шкалы:

- модифицированная шкала Хачинского;
- шкала депрессии Гамильтона.

Анализ полученных в ходе исследования данных проводился методом компьютерной обработки с использованием статистической программы «Statistica Electronic Manual 6,0» на персональном компьютере типа IBM. Описательная статистика применялась для вычисления среднего значения исследуемых показателей и их среднеквадратичных отклонений. Эффективность лечения ноопептом оценивалась с применением непараметрических методов (критерий Вилкоксона).

В исследование были включены 20 пациентов в возрасте от 50 до 80 лет (средний возраст 69,5 ± 9,8 лет). Распределение пациентов по воз-

Таблица 2. Распределение пациентов по возрасту и полу к моменту первичного обследования

Пол	Число пациентов, n (%)	Средний возраст, лет (M ± SD)
Женщины	14 (70)	68,9 ± 9,1
Мужчины	6 (30)	70,8 ± 12,3
Всего	20 (100)	69,5 ± 9,8

расту и полу представлено в таблице 2. Среди включённых в исследование больных, как и в популяции больных БА в целом, преобладают женщины (в соотношении 2 : 1). Средний возраст пациентов мужского и женского пола различался незначительно (70,8 и 68,9).

У 9 пациентов (45 %) был установлен генотип АроЕ 4(+), у 11 человек (55 %) АроЕ 4(-) генотип. Распределение пациентов в зависимости от АроЕ генотипа представлено в таблице 3.

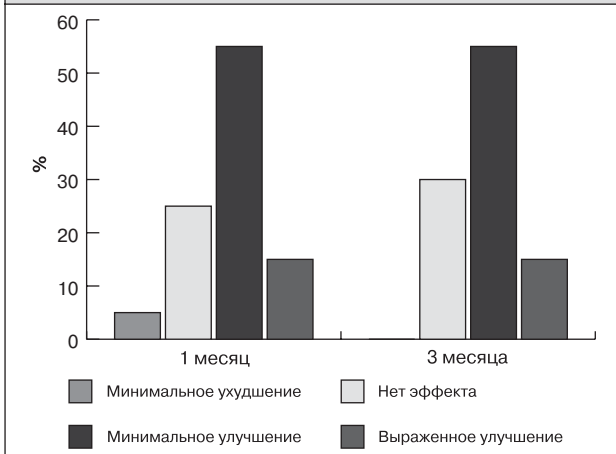
Пациенты принимали ноопепт в суточной дозе от 20 до 30 мг (в зависимости от переносимости), разделённой на 2 приёма (не позднее 18 часов). Исследование состояло из периода скрининга (0–7 дней) и основного курса (90 дней). Ноопепт назначали в виде монотерапии, не применялись препараты, оказывающие модулирующее воздействие на состояние когнитивных функций, в т. ч. ингибиторы ацетилхолинэстеразы, антагонисты NMDA-рецепторов, пептидные препараты, антиоксиданты, ноотропы, нейролептики и антидепрессанты, а также препараты, изменяющие метаболизм исследуемого препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности терапии по шкале CGI показала, что в исследованной группе пациентов

Таблица 3. Распределение пациентов по АроЕ 4 генотипу и полу

АроЕ 4 генотип	Число больных, n (%)
2/2	0
2/4	0
3/2	4 (20)
3/3	7 (35)
3/4	8 (40)
4/4	1 (5)
Всего	20 (100)

Рис. 1. Эффективность терапии Ноопептом (в %) по шкале общего клинического впечатления

положительный терапевтический эффект отмечался у 70 % больных уже к окончанию 1-го месяца терапии и не изменялся к моменту завершения курса лечения (рис. 1). У большинства пациентов [55 %] было отмечено минимальное, а у 15 % выраженное улучшение. У 30 % больных к моменту окончания исследования состояние не изменилось по сравнению с исходным уровнем. Случаев ухудшения состояния не наблюдалось.

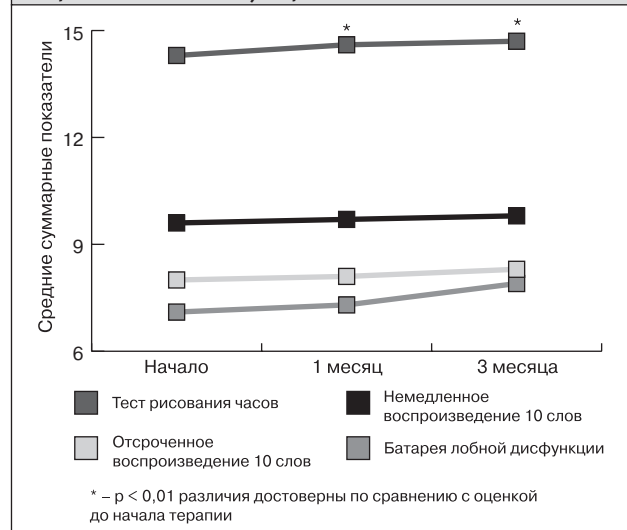
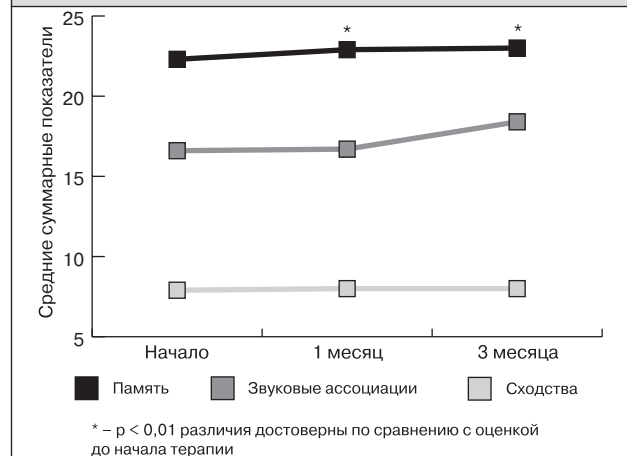
По субъективной оценке пациенты отмечали улучшение ночного сна, появление «чувства спокойствия» и уменьшение тревожности, повышение настроения, уменьшение суетливости, повышение жизненного тонуса и работоспособности.

Анализ результатов когнитивных тестов показал, что статистически достоверное улучшение состояния когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем к окончанию терапии наблюдалось по 5 из 9 использованных в данном исследовании тестов и шкал: по батарее лобной дисфункции, Бостонскому тесту называния, шкале деменции Маттиса: (в тестах «Память» и «Звуковые ассоциации»), и в отсроченном воспроизведении 10 слов.

В процессе терапии ноопептом у пациентов достоверно улучшились оценки по тесту Батарея лобной дисфункции, оценивающей беглость речи, внимание и динамический праксис. При этом достоверное повышение среднегрупповой суммарной оценки отмечалось уже к концу 1-го месяца терапии (табл. 4, рис. 2).

Кроме того, к окончанию терапии у пациентов достоверно (на 0,8 балла) улучшилось отсроченное воспроизведение 10 слов (табл. 4, рис. 2).

Субтесты шкалы деменции Маттиса позволяют оценивать различные когнитивные составляющие синдрома деменции, в частности, мышление и память. К моменту окончания терапии ноопептом

Рис. 2. Динамика средних показателей когнитивных тестов (Батарея лобной дисфункции, Тест рисования часов, Воспроизведение 10 слов) в процессе лечения ноопептом**Рис. 3. Динамика средних показателей когнитивного функционирования (Шкала деменции Маттиса) в процессе лечения ноопептом**

достоверное улучшение среднегрупповой оценки отмечалось по субтестам «Память» и «Звуковые ассоциации» соответственно на 0,7 и 1,8 балла (табл. 4, рис. 3).

Динамика показателей по Бостонскому тесту называния показала, что к уже окончанию 1-го месяца терапии у пациентов достоверно улучшается номинативная функция речи (0,9 балла), а к окончанию терапии достоверное улучшение средней групповой оценки составило 1,5 балла (табл. 4, рис. 4).

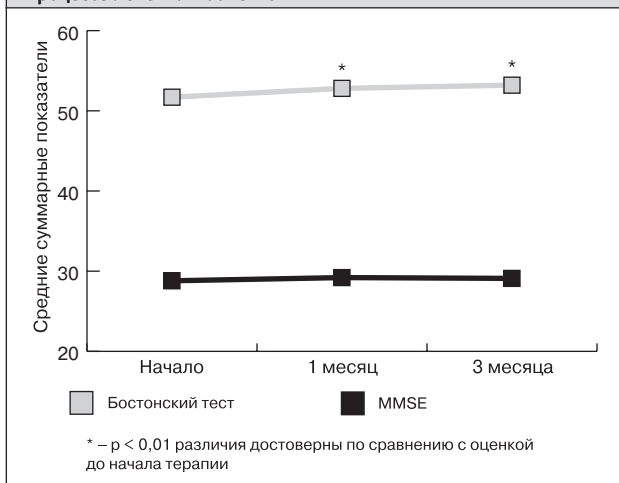
По остальным когнитивным тестам и шкалам: MMSE, тест рисования часов, немедленное воспроизведение 10 слов, субтест «Сходства» из шка-

Таблица 4. Динамика среднегрупповых оценок по тестам и шкалам в процессе терапии ноопептом, $M \pm SD$

Тесты	До лечения (n = 20)	1 месяц (n = 20)	3 месяца (n = 20)	Значения p
MMSE, баллы	28,8±1,0	29,2 ± 0,9	29,1 ± 0,9	0,08
Батарея лобной дисфункции, баллы	14,3 ± 1,0	14,6 ± 0,8*	14,7 ± 0,7*	0,043
Бостонский тест называния, баллы	51,7 ± 1,8	52,8 ± 2,2*	53,2 ± 2,0*	0,009; 0,002
Шкала деменции Маттиса				
Тест «Память», баллы	22,3 ± 1,4	22,9±1,1*	23, 0 ± 0,9*	0,017; 0,025
Тест «Сходства», баллы	7,9 ± 0,5	8,0±0,2	8,0 ± 0	0
Тест «Звуковые ассоциации», баллы	16,6 ± 2,5	16, 7 ± 2,6	18,4 ± 1,9*	0,88; 0,003
Тест «Воспроизведение 10 слов»				
Немедленное воспроизведение, баллы	8,0 ± 1,4	8,1 ± 1,2	8,3 ± 1,0	0,44; 0,20
Отсроченное воспроизведение, баллы	7,1 ± 2,2	7,3 ± 2,2	7,9 ± 1,8*	0,28; 0,006
Тест рисования часов, баллы	9,6 ± 1,2	9,7±1,1	9,8 ± 0,6	0,42; 0,20

Примечание. * — различия достоверны по сравнению с оценкой до начала терапии

Рис. 4. Динамика средних показателей когнитивного функционирования (шкала MMSE и Бостонский тест называния) в процессе лечения ноопептом



лы деменции Маттиса также была отмечена положительная динамика показателей, которая однако не достигла уровня достоверности (табл. 4).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АРОЕ 4 ГЕНОТИПА

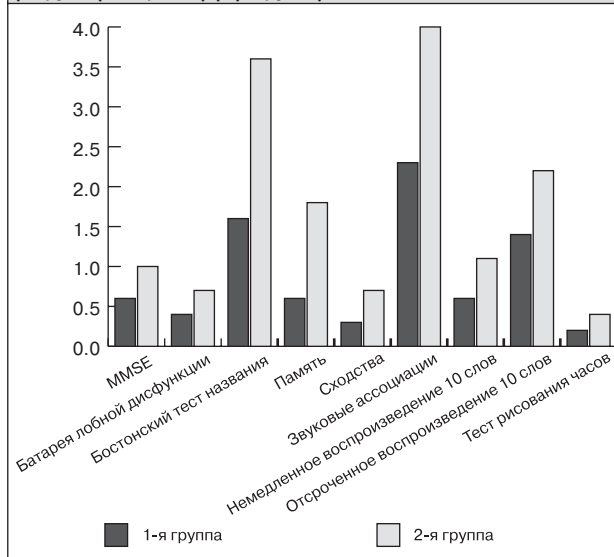
Для проведения сравнительного анализа эффективности терапии в зависимости от АроЕ 4 генотипа пациенты были распределены на 2 группы. В первую группу включены пациенты, имеющие генотип АроЕ 4(-) (11 чел.), во вторую группу (9 чел.) – АроЕ 4(+). При анализе эффективности терапии, определяемой по разности средних показателей (между конечной и начальной оценками по когнитивным шкалам), улучшение когнитивного функционирования у пациентов второй группы оказалось лучшим по сравнению с пациентами первой группы (рис. 5) практически по всем когнитивным тестам.

Однако при проведении непараметрического сравнительного анализа в указанных независимых группах достоверное различие в выраженности улучшения между первой и второй группой было установлено только по Бостонскому тесту называния (табл. 5). Различия в эффективности терапии по остальным применявшимся тестам оказались недостоверными (возможно из-за недостаточной численности больных).

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

У одной из пациенток отмечалось учащение подъёмов АД в течение первого месяца приёма препарата, на втором месяце лечения учащения подъёмов АД не наблюдалось. Два пациента отметили появление выраженной сонливости в течение всего дня на протяжении первого месяца приёма препарата. Один пациент сообщал о сонливости в течение

Рис. 5. Сравнение терапевтической эффективности ноопепта по разности средних показателей между тестовыми оценками к моменту окончания и до начала терапии у пациентов с АроЕ 4(-) (1 группа), и АроЕ 4(+) (2 группа) генотипами



ние первых пяти дней приёма. Однако ни один из пациентов не прекратил участия в исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, открытое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата ноопепт, выполненное в группе из 20 больных с синдромом МСЛ, показало выраженный терапевтический эффект препарата у 15 % пациентов, ещё у 55 % терапевтический эффект был оценен по шкале общего клинического впечатления как минимальный.

К окончанию трёхмесячного курса лечения достоверное улучшение (по сравнению с оценкой до начала терапии) было установлено по 5 из 9 применявшихся оценочных шкал и тестов: по батарее лобной дисфункции, Бостонскому тесту называния, по 2 тестам из шкалы деменции Маттиса (тесты «Память» и «Звуковые ассоциации») и по тесту отсроченного воспроизведения 10 слов. Среднегрупповые оценки по остальным тестам: MMSE, немедленное воспроизведение 10 слов также улучшились, но это улучшение не достигало уровня статистической значимости. Ни по одному из тестов не было установлено ухудшения показателей.

Применение терапии ноопептом не сопровождалось серьёзными нежелательными явлениями. У 4 больных были установлены лёгкие или умеренные по степени выраженности нежелательные явления: учащение подъёмов АД, жалобы на сонливость на протяжении первого месяца приёма препарата.

Таким образом, Ноопепт показал свою клиническую эффективность и безопасность при дли-

Таблица 5. Сравнительный анализ улучшения между группами пациентов

Mann-Whitney U Test (Статбаза НООПЕПТ.ста) По значению АроЕ4 по группам Marked tests are significant at p < 0,050							
	Rank Sum группа 1	Rank Sum группа 2	U	Z	p-level	Z	p-level
MMSE	101,5000	108,5000	35,50000	-1,06363	0,287496	-1,16691	0,243249
Батарея лобной дисфункции	110,5000	99,5000	44,50000	-0,37987	0,704043	-0,46968	0,638586
Бостонский тест называния	87,0000	123,0000	21,00000	-2,16525	0,030369	-2,19009	0,028518
«Память»	98,5000	111,5000	32,50000	-1,29155	0,196513	-1,39504	0,163006
«Сходства»	106,5000	103,5000	40,50000	-0,68376	0,494125	-0,90453	0,365713
«Звуковые ассоциации»	94,5000	115,5000	28,50000	-1,59545	0,110613	-1,61128	0,107121
Немедленное воспроизведение 10 слов	106,0000	104,0000	40,00000	-0,72175	0,470449	-0,75328	0,451284
Отсроченное воспроизведение 10 слов	106,5000	103,5000	40,50000	-0,68376	0,494125	-0,69672	0,485980
Тест рисования часов	107,0000	103,0000	41,00000	-0,64578	0,518425	-0,85428	0,392949

тельном (3 мес.) курсовом применении у пожилых пациентов с синдромом МСІ амнестического типа, в т. ч. у 45 % лиц, имеющих генотип АроЕ 4(+), которые относятся к группе высокого риска по развитию БА в ближайшие 3–5 лет.

Особый интерес представляет тот факт, что больные, имеющие генотип АроЕ 4(+), обнаруживали более выраженный клинический эффект, нежели пациенты с генотипом АроЕ 4 (-).

Вопрос о возможности применения ноопепта в качестве средства превентивной терапии БА у пожилых лиц с высоким риском развития этого заболевания должен быть изучен в рамках более длительного (продолжительностью не менее двух лет) сравнительного клинического исследования в репрезентативных группах (не менее 30 человек в каждой) пациентов с синдромом МСІ амнестического типа, леченных ноопептом и не получающих такой терапии.

Рекомендуемая литература

1. Аведисова А.С., Ястребов Д.В. Сравнительная эффективность ноопепта и пирацетама при терапии астенических расстройств и органических нарушений органического генеза // Русский медицинский журнал. 2007; 15: 5: 108–112.
2. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. М.: Пульс, 2003; 319.
3. Гаврилова С.И., Фёдорова Я.Б., Рощина И.Ф., Коровайцева Г.И. Прогноз мягкого когнитивного снижения (Mild cognitive impairment) по данным двухлетнего клинко-катамнестического исследования // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007; 1: 4–10.
4. Островская Р.У., Гудашева Т.А., Воронина Т.А., Серендин С.Б. Оригинальный ноотропный и нейропротективный дипептид ноопепт (ГВС-111) // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2002; 65: 5.
5. Фёдорова Я.Б. Синдром мягкого когнитивного снижения: психопатологическая структура и параклинические (психометрические, нейроинтраскопические и молекулярно-генетические) характеристики // Журнал Психиатрия. 2006; 4: 15–22.
6. Dubois B., Albert M.L. Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease // Lancet Neurology. 2004; 3: 246–8.
7. Petersen P.C., Knopman D.S., Boeve B.F., Parisi J.E., Dickson D.W., Ivnik R.J., Smith G.E., Tangalos E.G., Edland S.D. Mild Cognitive Impairment. Alzheimer's Disease and Related Disorders: Research Advances. Published by «Ana Aslas» International Academy of Aging. Bucharest, Romania. 2002; 111.
8. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Tangalos E.G., Kokmen E. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome // Archives of Neurology. 1999; 56: 303–308.
9. Petersen R.C., Stevens J.C., Ganguli M., Tangalos E.G., Cummings J.L., DeKosky S.T. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology. 2001; 56: 9: 1133–42.
10. Petersen R.C., Touchon J. Consensus on mild cognitive impairment // «Research and Practice in Alzheimer's Disease», E.A.D.C./A.D.C.S. Joint Meeting, Serdi Publisher, Paris, 2005; 10: 24–32.