

# ЭВОЛЮЦИЯ КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА

## Результаты многоцентрового исследования, базирующегося на психометрических тестах

D. Stalleicken, P. Ihm

### Краткое содержание:

В фазе IV многоцентрового исследования для оценки терапевтической эффективности и переносимости жидкой формы препарата Танакан (экстракт *Gingko biloba* EGb 761 120 мг/день) использовались два основных метода: тест повторения цифр и тест соединения цифр. 8505 пациентов (средний возраст 69,2 года, SD: 9,8 лет; 42,6% мужчин, 57,4% женщин) с симптомами церебральной недостаточности наблюдались на протяжении шестимесячного периода лечения экстрактом *Gingko biloba* EGb 761. Было получено существенное улучшение по степени выраженности клинических симптомов, таких как нарушения восприятия и потеря памяти, дефицит внимания, эмоциональные расстройства, головокружение, головная боль и шум в ушах. Кроме того, было достигнуто значимое уменьшение времени, затрачиваемого на выполнение теста соединения цифр, с 61,4 в начале лечения до 52,6 секунд после завершения курса (-18%) и среднее увеличение на 0,84 числа в тесте повторения цифр. Побочные эффекты, которые все были обратимыми, отмечались в 0,39% случаев: в 0,1% случаев терапия была прекращена. В целом эффективность получила оценку хорошо и очень хорошо примерно у 80% врачей и пациентов, а переносимость была охарактеризована как хорошая или очень хорошая более чем 95% врачей.

**Ключевые слова:** Тест соединения цифр; Тест повторения цифр; Экстракт *Gingko biloba*, раствор Танакана. Медицина світу, 2004  
Перепечатано из: "NEUROLOGIE PSYCHIATRIE", Sonderheit 2. 56-61 (1988)

Морфологические, динамические и функциональные параметры, измеряемые с помощью компьютерной томографии, ядерно-магнитного резонанса, SPECT (однофотонной эмиссионной компьютерной томографии), PET (позитронной эмиссионной томографии), СBF (измерений мозгового кровотока), ЭЭГ (электроэнцефалографии) и ВП (вызванных потенциалов), выявляют только органические повреждения мозга. Для контроля эффективности медицинских процедур в психиатрии преклонного возраста все больше используется широкий спектр психометрических тестов, призванных измерить когнитивный дефицит. Клиническая характеристика патологического состояния и его оценка под действием лечения основывается, в частности, на глобальной оценке перцептивных симптомов и степени когнитивного дефицита с помощью группы психометрических тестов.

Многие методики измерения удовлетворяют количественным критериям, которые теоретически можно требовать от таких тестов, т. е. обладают необходимой валидностью, надежностью и объективностью. Однако, если при выборе набора тестов учитывать и другие критерии, такие как воспроизводимость, простота в использовании, качество отражения реальной ситуации, количество подходящих тестов, как оказалось, становится меньше.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель многоцентрового исследования состояла в оценке с помощью психометрических тестов терапевтической эффективности экстракта гинкго — *Gingko biloba* EGb 761 — (раствор Танакана) при мозговой недостаточности. Это терапевтическое испытание было спланировано так, чтобы охватить большую и гетерогенную популяцию пациентов и, в то же время, учесть наличие случаев с множественной патологией или влияние хронологии. Результаты проб, полученные в обычной терапевтической практике, необходимо было дополнить контролем последующей эволюции симптомов и показателей тестирования. Кроме того, поскольку, как хорошо известно, исследуемый препа-

рат дает малую частоту побочных эффектов, зарегистрировать эти редкие эффекты можно было, только оценив большое число случаев.

### МЕТОДИКА

Каждый центр проведения тестов должен был провести документированное исследование 10-12 пациентов, которые до этого никогда не подвергались лечению экстрактом *Gingko biloba* EGb 761, и у которых диагноз мозговой недостаточности в соответствии с анамнезом и клиническим состоянием был разбит на две категории: когнитивный дефицит или психосиндром органической природы. Все пациенты, включенные в исследование, должны были иметь, по меньшей мере, три симптома из следующего набора: отсутствие внимания, дефекты памяти, плохая сосредоточенность, эмоциональная неустойчивость, головокружение, головная боль, шум в ушах.

Эти симптомы оценивались в начале исследования и после одного, трех и шести месяцев. С той же частотой измерялись также артериальное давление и частота сердечных сокращений.

Для обеспечения надлежащего контроля психометрические измерения проводились в начале и в конце указанного срока с использованием Теста повторения цифр, модифицированного в соответствии со зрительно-моторным тестом проведения линий Рейгана (16) и Теста соединения цифр Векслера (22), разработанного на базе теста интеллекта Гамбурга-Векслера (вербальный тест для взрослых). В конце курса лечения, как пациенты, так и исследователи оценивали его эффективность и переносимость.

### Исследуемый препарат и терапевтический режим

Пациенты получали по 40 мг экстракта *Gingko biloba* EGb 761 три раза в день (3 мл раствора Танакана) в течение шести месяцев. Все другие препараты с аналогичной мозговой направленностью должны были быть отменены до начала исследования, но некоторая терапия сопутствующих заболеваний разрешалась.

Доза содержит 40 мг стандартизированного экстракта *Gingko biloba* с титром 9,6 мг (24%) гетерозидов

гинкго. Этот экстракт также содержит гинголиды, билабалиды и проантоцианиды (5). Фармакологические и клинические свойства *Gingko biloba* EGb 761 при нарушениях когнитивных функций гемодинамического, метаболического и ацетилхолинергического происхождения были широко описаны в литературе (2, 3, 4, 7-15, 17-21). Недавняя монография дает хороший обзор по этому вопросу (6).

### Статистический анализ

Статистический анализ проводился на материале случаев, взятых случайным образом из компьютерной базы данных, и охватывал третью часть всех больных, участвовавших в исследовании. Это общее число составляло 8505 пациентов. Описание результатов включает 2835 случаев. Одна лишь регистрация побочных эффектов была проделана по материалу, собранному по всей популяции, участвовавшей в исследовании.

Средние величины сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента, а частоты с помощью таблицы обработки данных 21, которая примерно соответствует распределению таблицы X<sup>2</sup>. Необходим уровень значимости 0,05/50-0,001 в соответствии с формулой неравенства Банферрони, так как было проведено около 50 статистических корреляционных тестов. Таким образом, вероятность получения одного или более ложноотрицательных результатов ниже, чем 0,05, т. е. меньше 5%.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристики пациентов

Средний возраст пациентов составлял 69,6 лет (SD: 9,8), распределение по полу было следующим: 42,6% мужчин и 57,4% женщин.

Приведенное на рис.1 распределение по возрасту в зависимости от пола показывает, что в старших возрастных группах женщин было больше, чем мужчин. Диагноз и этиология показаны в табл. 1. В 59,9% всех случаев неврологический статус не был указан (табл. 2а).

Среди тех случаев, когда был указан, по меньшей мере, один патологический неврологический статус, наиболее распространенным диагнозом был ишемический приступ без других неврологических нарушений (20,6% всех пациентов). Частоты сопутствующих заболеваний указаны в табл. 2б.

Повышенное артериальное давление, обнаруженное у 52% пациентов, было самым распространенным из сопутствующих заболеваний, за ним следовали коронарная болезнь и инфаркт миокарда, отмеченные в 42,9% случаев. Более детальный анализ показал, что повышенное артериальное давление коррелировало с диабетом, коронарной болезнью и инфарктом миокарда. Аналогично, последний коррелировал как с диабетом, так и с перемежающейся хромотой; 42,7% пациентов ранее подвергались медикаментозному лечению с различными, но чаще всего неудовлетворительными результатами. У 33,6% этих пациентов предыдущее лечение проводилось в течение срока от 1 до 12 месяцев, а у 59,6% в течение более чем года. Сравнительное исследование подгрупп с точки зрения терапевтической эффективности в зависимости от различных сопутствующих заболеваний, неврологического статуса, а также природы и продолжительности предшествующей терапии будет опубликовано позднее в другой статье.

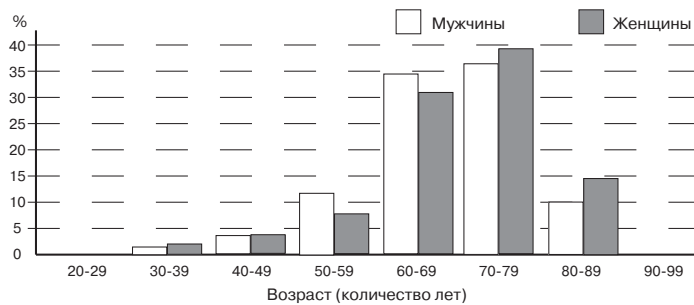


Рис. 1. Распределение по возрасту

Таблица 1. Диагноз

Церебральный дефицит	Когнитивный дефицит	Органический психосиндром	Этиология		Количество	%
			Альцгеймеровский тип	Мультиинфарктный тип		
+	-	-	+	-	170	6,0
+	-	-	-	+	281	9,9
+	-	+	+	-	204	7,2
+	-	+	-	+	267	9,4
+	+	-	+	-	669	23,6
+	+	-	-	+	1071	37,8
+	+	+	+	-	68	2,4
+	+	+	-	+	105	3,7
					2835	100,0

Таблица 2а. Неврологический статус

Гемиплегия	Приступы ишемии	Болезнь Паркинсона	Нейроэнцефалические расстройства	Всего	
				п	%
-	-	-	-	1673	59,0
-	-	-	+	104	3,6
-	-	+	-	208	7,3
-	-	+	+	11	0,3
-	+	-	-	584	20,6
-	+	-	+	33	1,6
-	+	+	-	66	2,3
-	+	+	+	9	0,3
+	-	-	-	84	2,9
+	-	-	+	13	0,4
+	-	+	-	8	0,3
+	-	+	+	4	0,1
+	+	-	-	26	0,9
+	+	-	+	4	0,1
+	+	+	-	8	0,3
+	+	+	+	-	-
				2835	100,0

### Тест Повторения Цифр

Результаты этого теста показаны на рис. 2. В связи с большим разбросом времени, затрачиваемого на выполнение теста, для его измерения и расчета использована логарифмическая шкала. Таким образом, средние величины преобразованы в геометрические средние и заключены в пределы 95-процентных доверительных интервалов: 61,4 секунд до лечения (от 59,7 до 63,2 секунд) и 52,6 секунд спустя шесть месяцев (от 51,2 до 54,1 секунд). Иными словами, лечение привело к сокращению времени на 18%.

### Тест Соединения Цифр

Результаты этого теста приведены на рис. 3. Рисунок показывает значительное улучшение в среднем на 0,84 числа (доверительный интервал между 0,79 и 0,88).

### Церебральные симптомы

В ходе настоящего исследования выраженность церебральных симптомов значительно и непрерывно уменьшалась по сравнению с исходным состоянием.

Различия были значимы ( $p < 0,001$ ), за исключением симптома “шум в ушах”, который в начале не был особенно интенсивным (рис.4).

**Таблица 26. Различные патологические состояния: частота сопутствующих расстройств**

	n	%
Артериальная гипертензия	1491	52,6
Артериальная гипотензия	337	11,9
Диабет	791	27,9
Перебегающая хромота	340	12,0
Аритмия	533	18,8
ИБС / Инфаркт миокарда	1216	42,9
Ревматизм	672	23,7
Желудочно-кишечные расстройства	255	9,0
Гепатобилиарные нарушения	312	11,0
Гиперурикемия	363	12,8
Нарушения дыхания	337	11,9

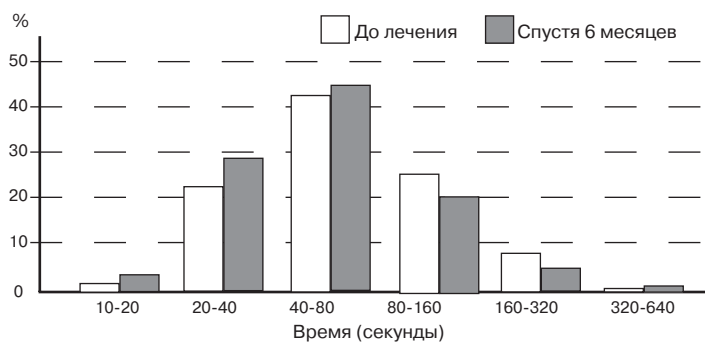
### Сердечно-сосудистые показатели

Величины артериального давления и частоты сердечных сокращений, измерявшиеся для контроля сердечно-сосудистого статуса, в ходе лечения оставались неизменными. Среднее систолическое давление составляло 150,4 мм рт. ст. (SD 21,4) в начале и 145,7 (SD: 6,9) после шести месяцев терапии. Диастолическое давление и частота сердечных сокращений также не изменялись в течение шести месяцев лечения экстрактом *Gingko biloba* EGb 671.

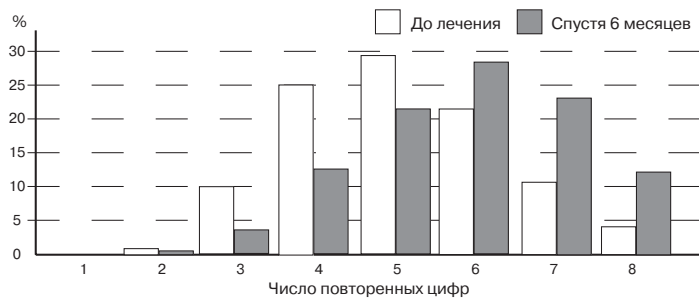
### ОБЩАЯ ОЦЕНКА

В конце исследования была проведена общая оценка препарата врачами и пациентами на основе таких критериев как эффективность терапии EGb 761 и переносимость препарата. Результаты оценки представлены в табл. 3.

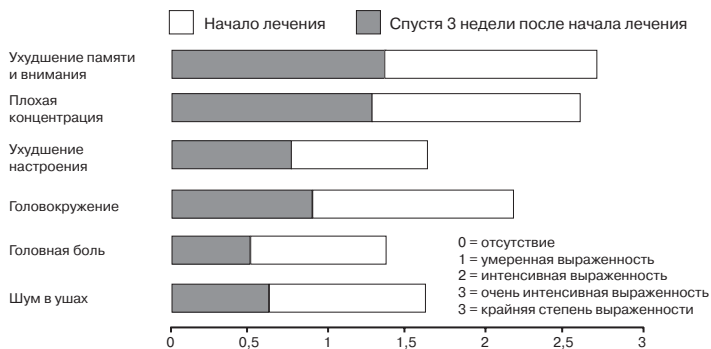
Очевидно, что оценки, данные врачами и пациентами, в высокой степени совпадают и дают сильную корреляцию. Таблица показывает, что эффективность в большинстве случаев оценивалась как “очень хорошая”. Общая оценка эффективности коррелировала с уменьшением интенсивности симптомов. Таким образом, можно полагать, что глобальная оценка со стороны врача была связана не только с удовлетворенностью самого пациента, но и с этой меньшей интенсивностью симптомов.



**Рис. 2. Тест повторения цифр**



**Рис. 3. Тест соединения цифр**



**Рис. 4. Выраженность симптомов в начале и в конце лечения**

### ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Выраженная положительная оценка препарата EGb 761 (раствор Танакана) по критерию переносимости подтверждается малой частотой (0,39%) побочных эффектов (табл. 4). Они были полностью обратимыми и только в четырех случаях привели к прекращению терапии по просьбе пациентов.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Для терапевта клиническая оценка препарата, даже если она хорошо документирована, — это, прежде всего результат его собственной повседневной практики.

**Таблица 3. Общая оценка врачей и пациентов**

Оценка	Общая оценка эффективности				Общая оценка переносимости			
	Врач		Пациент		Врач		Пациент	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Плохо	60	2,11	44	1,54	14	0,5	25	0,89
Удовлетворительно	540	19,05	460	16,21	68	2,4	68	2,4
Хорошо	1535	54,15	1585	55,91	1081	38,11	1133	39,97
Очень хорошо	700	24,69	746	26,34	1672	58,99	1609	56,75
	2835	100	2835	100	2835	100	2835	100

**Таблица 4. Частота побочных эффектов**

Эритема	7
Головокружение	1
Головокружение и тремор	4
Головная боль	4
Расстройства пищеварения	5
Тошнота	2
Приливы	2
Аллергическая реакция	2
Сердцебиения	1
Расстройства циркуляции	1
Сонливость	1
Общая непереносимость	4
<b>Всего:</b>	<b>33 ≈ 0,39%</b>

Фазы II и III клинических испытаний касаются эффективности и переносимости препарата в стандартизованных условиях. Контролируемые клинические испытания, основанные на рандомизации, стратификации, двойном слепом методе и перекрестных корреляциях, на селективных критериях, касающихся эффектов при назначении и отмене препарата, с одной стороны — абсолютно необходимы для стандартизованного использования препарата и оценки хода терапии, но, с другой стороны — они плохо отражают специфические взаимосвязи между врачом и его пациентом.

Фактически, контролируемые клинические испытания игнорируют проблемы, которые часто важны в амбулаторной медицине, такие как наличие множественных заболеваний, социальный статус и возраст пациента. Кроме того, редко учитываются параллельные терапевтические мероприятия и серьезный характер заболевания. Очень часто терапевтические результаты такого рода исследований не согласуются с повседневной практикой терапевта. Это отсутствие привязки к практике может быть компенсировано широкомасштабными испытаниями во время фазы IV, включающими объективные и субъективные данные, полученные от врачей и пациентов в условиях, близких к реальным. Тесты повторения цифр и соединения цифр, использованные в данном исследовании в качестве психометрических методик, показали, что они пригодны для клинической оценки препарата на основе объективных симптомов когнитивного дефицита. На практике, было также доказано, что оба теста положительно воспринимаются пациентами. Более того, данные об эволюции симптомов, количественные показатели и общее мнение о препарате облегчают его клиническую оценку. Лечение церебральной недостаточности у пожилых людей представляет собой как медицинскую, так и социальную проблему (1). Если учесть увеличение средней продолжительности жизни и возрастающие требования к улучшению качества жизни в преклонном возрасте, лечение когнитивного дефицита становится все более и более важным.

В целом, в настоящее время повсеместно признано, что признаки старческого слабоумия требуют лечения, однако эффективность терапии остается предметом споров.

Результаты данного многоцентрового исследования наряду с многочисленными статьями, посвященные терапевтическому эффекту препарата Танакан (EGb 761), оправдывают, в частности, медикаментозную терапию мозговой недостаточности с помощью этого препарата.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Мы благодарим д-ра U. Boeters, университетского профессора из психиатрического отделения Неврологической клиники Кильского университета, за проведение этого исследования и разработку психометрических тестов, и г-на H. Hoffman, доктора философии по естественным наукам из Этлингена за координацию сбора первичных данных и участие в статистическом анализе.

### ЛИТЕРАТУРА

- Allard M., Signoret J. L., Stalleicken D.: Alzheimer Demens. Springer, Berlin — Heidelberg New-York- Paris — Tokyo 1988.
- Aust G.: Therapie mitrokan bei vertebrobasilarer Insuffizienz. In: Schlitter K. (Hrsg): Vertigo — Interdisziplinäres Symposium, Berlin 1986, S. 64-74. Harsch, Karlsruhe 1987.
- Borzeix MG. et al: Recherches sur l'action antiagregante de l'extrait de Ginkgo biloba. Activite au niveau des arteres et des veines de la pie-mere chez le lapin. Sem. Hop. Paris 56,393-398 (1980).
- Claussen C. F., Kirtane M. V.: Randomisierte Doppelblindstudie zur Wirkung von Extractum Ginkgo biloba bei Schwindel und Gangunsicherheit des Alteren Menschen. IN: C.F. Claussen (Hrsg): Presbyvertigo; presbybataxie, Presbytinnitus, gleichgewichtsstorungen im Alter, S. 103-115. Springer, Berlin — Heidelberg — New York—Tokyo 1985.
- Drieu K.: Preparation et definition de l'extrait de Ginkgo biloba. Presse Med. 15,1455-1457 (1986).
- Funfgeld E. W. (ed): ROKAN, Ginkgo biloba. Recent results in Pharmacology and clinic. Springer, Berlin — Heidelberg — New York -Paris-Tokyo 1988.
- Funfgeld E. W., D. Stalleicken: Dynamic-Brain-Mapping. Eine objektive Methode zur Auswertung der EEG und zur Objektivierung der Wirkung zerebral wirksamer Substanzen. TW Neurologie/ Psychiatrie 1,136-142 (1987).
- Gelbner B., Voeip A., Klasser M.: Study of the long-term action of a Ginkgo biloba-extract on vigilance and mental mance as determined by means of quantitative pharmaco-EEG and psychometric measurements. Arzneimittelforsch. 35,1459-1465 (1985).
- Haguenauer J. P., Cantenot F., Koskas H., Pierart H.: Traitement des troubles de l'equilibre par 1 «extrait de Ginkgo biloba. Etude multicentrique a double insu face au placebo. Presse med. 15,1569-1572 (1986).
- Hofferberth B.: Die Therapie neurologischer Vertigo-Fälle mit Ginkgo biloba (rokan) bei hirnorganischem Psychosyndrom. In: Schlitter K. (Hrsg.): Vertigo-Interdisziplinäres Symposium, Berlin 1986. S. 47-63. Harsch, Karlsruhe 1987
- Hofferberth B.: The influence of Ginkgo biloba-Extract (GBE) on the Neurophysiological and Psychometrical Test results in patients suffering from organic cerebral Psychosyndrome: A Double-Blind Study Versus Placebo Conference at The Third Congress of the International Psychogeriatric Association. Chicago, August 1987
- Laguerre G., J. Baillet, A. Behar: Activite d'un extrait vegetal complexe dans les oedemes idiopathiques orthostatiques. Sem. Hop. Paris 54,214-217 (1978)
- Marcy R.: Pharmakologisches Gutachten, 1980
- Pidoux B.: Clinical and Quantitative EEG Double-Blind Study of Ginkgo biloba-Extract (GBE). J. Cerebral Blood Flow Metab. 3 (Suppl. 1). (1983)
- Rapin J. R., M. Le Poncin Lafitte: Modele experimental d'ischemie cerebrale - Action preventive d'extrait de Ginkgo. Sem. Hop. Paris 55,2047-2050 (1979)
- Reitan R. M.: Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. Percept Mot Skills 8,271-276 (1958)
- Taillandier J., A. Ammar, J. P. Rabourdin, J. P. Ribeyre, J. Pichon., S. Niddam, H. Pierart Traitement des troubles du vieillissement cerebral par l'extrait de Ginkgo biloba. Presse med. 15,1583-1587(1986)
- Taylor J. E.: Liaison des neuromediateurs a leurs recepteurs dans le cerveau de rats. Presse med. 16,1491 -1493 (1987)
- Tea S., P. Celsis, M. Clanet, J. P. Marc-Vergnes, U. Boeters: Qualifizierte Parameter zum Nachweis von zerebraler Durchblutungs- und Stoffwechselsteigerung unter Ginkgo biloba Therapie, Therapiewoche 37,2655-2657 (1987)
- Vorberg G.: Ginkgo biloba-Extract: a longterm study of chronic cerebral insufficiency in geriatric patients. Clin. Trial J. 22,149-157(1985)
- Weber N.: Platelet Activating Factor—ein physiologisch aktives Etherlipid. Pharmazie uns. Zeit 15,107(1986)
- Wechsler D. A.: Die Messung der Intelligenz Erwachsener. Huber, Bern 1964